



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM

DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA KEMİK KAYBINA YOL AÇAN
PREDİKTİF FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kurtuluş VURAL

Antalya, 2019



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

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA KEMİK KAYBINA
YOL AÇAN PREDİKTİF FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kurtuluş VURAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent YILDIRIM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bülent YILDIRIM'a, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin istatistiksel analiz ve planlamasının yapılmasında emeği olan Sayın Dr. Kevser UZ'a ,daima bana inanmış olan, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olduğunu hissettiğim değerli eşim Dr. Fatma Betül VURAL'a ve sevgilerini desteklerini sürekli hissettiğim, tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca benim bu günlere gelmemi sağlayan, benden maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen anneme babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz.....	3
2.1.1.Osteoporozun Tanımı, Sıklığı Ve Önemi:	3
2.1.2.Osteoporoz Patogenezi	4
2.1.3.Osteoporozun tanısı, tedavisi.....	9
2.2.Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı.....	11
2.2.1. Genel Bilgiler ve Etyopatogenez	11
2.2.2. Ülseratif Kolit: Klinik Doğal Seyir ve Prognoz.....	16
2.2.3. Crohn Hastalığında Klinik Doğal Seyir ve Prognoz.....	19
2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Osteoporoz.....	23
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hasta Popülasyonu	24
3.2. KMY'nin dual X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmesi.....	24
3.3 Klinik Değerlendirme	24
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4.BULGULAR.....	27
4.1. Araştırma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları	27
4.2.Araştırma Grubunun Belirli Değişkenlere Göre Karşılaştırılması	29
6.SONUÇ	41

7.ÖZET.....	42
8.ABSTRACT.....	45
9.KAYNAKLAR	48
10.EKLER.....	58



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BKİ:	Beden Kitle İndeksi
BMP:	Kemik Morfojenik Proteini
CRP:	C-Reaktif Protein
CH:	Crohn Hastalığı
CDAİ:	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
C-MSF:	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör Reseptörü
COX-2:	Siklooksijenaz-2
DEXA:	Dual X-Ray Absorbsiyometri
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ECCO:	Avrupa Crohn ve Kolit Cemiyeti
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HLA:	Major Histokompatibilite Kompleksi
İBH:	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İOF:	Uluslararası Osteoporoz Kurumu
IL:	İnterlökin
IFN-γ:	İnterferon gama
Ig:	İmmunglobulin
ITAM:	İmmunoreseptör Titozin Esaslı Aktivasyon Motifi
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
METs:	Metabolik Eşdeğerlilik
M-CSF:	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
NO:	Nitrik Oksit
NOD:	Nükleotit Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı
NK:	Doğal Öldürücü Hücre
NFAT:	Aktive T hücrelerinin Nükleer Faktörü
OPG:	Osteoprotegerin
PTH:	Parathormon

PTHrP:	Parathormon ilişkili protein
PGE:	Prostaglandin E
P ANCA:	Perinöklör anti-nötrofil sitoplazmik antikor
PRR:	Kalıp Tanıma Proteinleri
RANKL:	Nökleer Faktör Kappa-Ligand Reseptör
SOST:	Osteoporozda Sklerostin Antikoru
SFRP:	Salgılanmış Kıvrılmış Protein
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör alfa
TGF-β:	Tümör Growth Faktör Beta
TLR:	Toll Benzeri Reseptör
Th:	T Yardımcı Hücre
ÜK:	Ülseratif Kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kemik Remodelingi.....	5
Şekil 2.2. Osteoklast oluşumu ve aktivitesinin düzenlenmesi.....	6
Şekil 2.3. Wnt-BMP ve Sklerostin Yolaklarının Etkileşimi.....	7



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	Ülkemizde yapılan bir çalışmada bildirilen İBH’da klinik bulgular	18
Tablo 2.2.	Ülseratif Kolit aktivitesi için Mayo Skorum Sistemi	18
Tablo 2.3.	CDAI (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi)	20
Tablo 4.1.	Araştırma grubunun cinsiyet dağılımı	27
Tablo 4.2.	Araştırma grubunun yaş, aktif sigara tüketimi, beden kitle indeksi özellikleri	27
Tablo 4.3.	Araştırma grubunun sedimantasyon, crp, hastalık süresi, kortikosteroid (KS) dozu ve süresi özellikleri	27
Tablo 4.4.	ÜK ve Crohn Hastalığı sayı ve yüzdeleri	28
Tablo 4.5.	KMY ölçümü toplam sayı ve yüzdeleri	28
Tablo 4.6.	Hastaların Azalmış Fiziksel Aktivite skorlamasına göre hareket durumu ve yüzdeleri	28
Tablo 4.7.	Hastalık Aktivasyonun Derecelendirilmesi	29
Tablo 4.8.	Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetine göre DEXA sonucu dağılımı	29
Tablo 4.9.	Çalışmaya katılan hastaların ÜK ya da Crohn hastalığı olmasına göre DEXA durumu	30
Tablo 4.10.	Çalışmaya katılan hastaların hareket durumuna göre DEXA sonucu	30
Tablo 4.11.	Çalışmaya katılan inflamatuvar bağırsak hastalarında hastalığın aktivasyon derecesine göre DEXA sonucu	31
Tablo 4.12.	Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımına göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.13.	Çalışmaya katılan hastaların sigara kullanım durumuna göre (paket/yıl) DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.14.	Çalışmaya katılan hastaların BKİ’ne göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	32

Tablo 4.15.	Çalışmaya katılan hastaların sedimentasyon (mm/sa) değerine göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.16.	Çalışmaya katılan hastaların CRP değerine (mg/dl) göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.17.	Çalışmaya katılan hastaların hastalık süresine (yıl) göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.18.	Çalışmaya katılan hastaların kortikosteroid kullanım süresine (ay) göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.19.	Çalışmaya katılan hastaların kortikosteroid dozuna(mg) göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.20.	İnflamatuvar bağırsak hastalığında kemik kaybına yol açan prediktif faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	35

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal kanalın kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar patolojileridir. Ancak İBH, sadece gastrointestinal sisteme sınırlı tablolar olmayıp birçok sistemi ilgilendiren sistemik sorunlara da yol açmaktadır. Bu komplikasyonlara %40 oranında rastlanmaktadır. Sistemik inflamasyona ek olarak, gastrointestinal fizyolojinin değişmesi, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler ek morbiditelere yol açmaktadır.

İBH esnasında gelişen metabolik kemik hastalıkları, dikkatle değerlendirilmesi gereken, tedavi edilmez ise engelliliğe yol açan bir süreçtir. İBH'na bağlı metabolik kemik hastalıkları başlıca osteoporoz ve osteomalasidir. Osteoporoz, osteomalasiye göre hastalarda daha sık rastlanmaktadır.

Gastrointestinal sistemin diğer inflamatuvar patolojilerinde olduğu gibi, inflamatuvar bağırsak hastalığı sürecinde de kemik homeostazisi üzerinde birçok sitokin ve mediatörün salgılanması değişmektedir. Aktive makrofaj/monosit ve T lenfositler tarafından TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ gibi maddeler RANK-L/OPG sistemi üzerine etkili olmakta ve oluşan inflamasyon osteoklastik aktivite artışına yol açmaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında osteoporoz gelişiminde sistemik inflamatuvar sitokin salınımı yanısıra persistan hastalık aktivitesi, malabsorbsiyon, malnütrisyon, vitamin D eksikliği, kortikosteroid kullanımı, sigara, alkol, fiziksel aktivite azlığı, düşük beden kitle indeksi (BKİ) gibi multifaktöryel nedenler ileri sürülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında kırık riski normal popülasyona göre artmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; normal kemik yoğunluğu T skorunun -1.0 veya üzeri, düşük kemik yoğunluğu (osteopoeni) -1.0 ile -2.5 arası, osteoporosis ise -2.5 veya daha fazlası olarak sınıflandırılmıştır. Yine Avrupa Crohn ve Kolit Cemiyeti(ECCO), inflamatuvar bağırsak hastalığı'nda 50 yaştan genç olgularda Z skorunun değerlendirmeye alınmasını ve Z skoru -2.0 ise osteoporoz olarak kabul edilmesini önermektedir. İBH olgularında normal topluma göre kemik kitlesinde orta derecede azalma mevcuttur. Hastalığın erken yaşta başlaması, sürekli

inflamatuvar aktivite, kortikosteroid gibi ilaçların kullanımı osteoporoz gelişmesi üzerine etki eden olumsuz faktörlerdir. Kemik yoğunluğunu değerlendirmede DEXA tercih edilen yöntemdir ve pratikteki yerini korumaktadır. Kemik kitlesinde azalma ile fraktür riski arasında birebir ilişki kurulmasa da, düşük BKİ kırık riskini büyük ölçüde arttırmaktadır. Kemik kitlesini koruyucu önlemlere özellikle dikkat edilmelidir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı osteopeni ve/veya osteoporoz gelişimi ile ilgili veriler kısıtlı olduğundan biz bu araştırma ile inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı kemik kaybında risk faktörlerini ortaya koyarak osteoporoz ve/veya osteopeni oranını belirlemeyi, bu hastalarda metabolik kemik hastalığı taramak için hangi yöntemlerin kullanılması gerektiği, bu popülasyonda genel olarak kemik kaybını engellemek için hangi genel önlemlerin alınması gerektiğini ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz

2.1.1.Osteoporozun Tanımı, Sıklığı Ve Önemi:

Osteoporoz, kemik kitlesinin düşük olması ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz insanlarda en sık görülen metabolik kemik hastalığı olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kafkasyalılarda, kadınlarda ve yaşlılarda daha sık gözlenir; nasıl ki hipertansiyon inme için bir risk faktörüyse osteoporoz da kırık için bir risk faktörüdür. Osteoporoz önemli ikincil sağlık sorunları hatta ölüme neden olabilen kırıklar gelişinceye kadar sessiz olabilen bir metabolik kemik hastalığıdır (1).

İnsan popülasyonunun yaşlanması ve daha uzun ömre sahip olması ile, osteoporoz giderek küresel bir salgına dönüşmektedir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (2).

2010 yılında ülkemizde yapılan ve Uluslararası Osteoporoz dergisinde Mart 2012’de yayımlanan FRAKTÜRK araştırmasına göre Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda %12.9 ve erkeklerde %7.5’tir. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl olduğu ve bunların %73’ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır (3).

Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 2 milyondan fazla osteoporotik kırık meydana gelmekte bunların yaklaşık 300.000’i kalça kırığı oluşturmaktadır ve bu kırıklarda ilk 1 yıl içinde ölüm oranı %20’den fazladır. Kalça kırığı olan hastaların %50’den fazlası daha önceki ambulator durumlarına dönememekte yaklaşık %20 si uzun süreli bakım merkezlerine yerleşmektedir.

Osteoporozun en önemli komplikasyonu kalça kırıkları olup; 2000 yılında tüm dünyada 9 milyon osteoporotik kırık vakası görülmüştür; bunların 1.6 milyonu kalça, 1.4 milyonu vertebra kırığıdır (4).

Ciddi kalça kırıkları sonrasında daha önce kendi başına yürüyebilenler, kırıktan 1 yıl sonra yürüyemeyebilirler. Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2 yıl içinde %12-20'dir (5). Erkeklerde mortalite oranları 2 kat fazladır, hayatta kalanların %50'si bağımsız yaşama dönemezler ve birçoğu uzun süreli bakıma muhtaç olurlar (6). Kırıklar, yaşlılarda daha sıktır ve daha ciddi sağlık sorunlar yaratır. Yaşlılarda femoral kırıklar 1 yıl içinde %15-20 oranında ölümlere neden olur ve hastaların %50'si başkalarına bağımlı hale gelirler. Her kırık, diğer bölgelerde de olabilecek yeni kırıkların habercisidir. Multipl kırıklar yaşam kalitesini bozar ve mortaliteyi artırır (7).

2.1.2.Osteoporoz Patogenezi

Kemik kırılabilirliği 3 nedenden kaynaklanabilir.

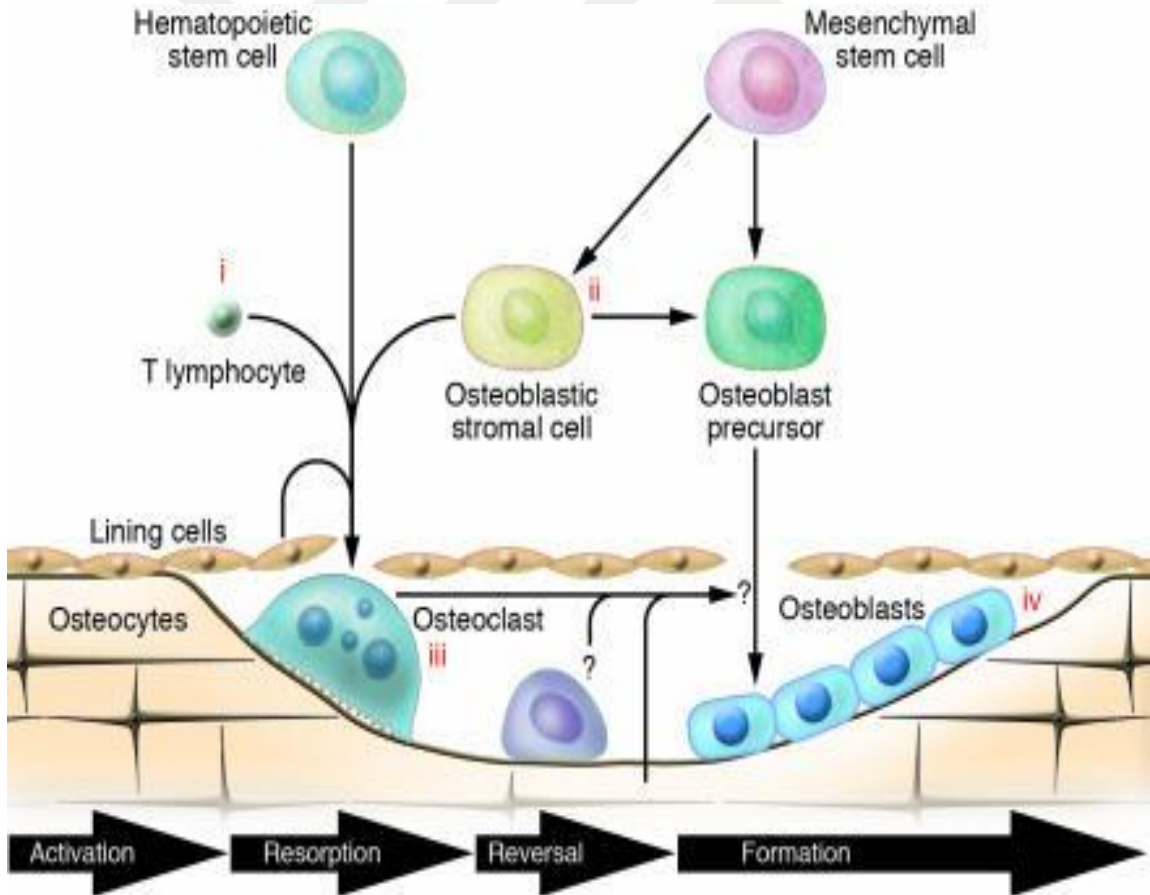
- Büyüme sırasında optimal kütle ve güçte bir kemik üretilmemesi
- Kemik kütlesinin azalması ve mikro mimarisinin bozulmasına neden olacak aşırı bir kemik rezorpsiyonu
- Kemik remodelingi sırasında artan rezorpsiyona karşı yetersiz oluşum

Kemik remodelingi ve kemik çok hücreli birimleri uzun yıllar önce Frost ve ark (8) tarafından tanımlanmıştır. Şekil 2.1'de gösterildiği gibi işlem osteoblastik soyun hücrelerinin hematopoetik öncüllerle aktifleşmesini takiben osteoklast aktivasyonu başlatılır. Bu süreçte bazen T hücreleri gibi immun sistem hücreleri de rol oynar. Osteoklastlar oluşturulduktan sonra, sınırlı bir süre için bir rezorpsiyon aşaması ve kemik yüzeyinin mononükleer hücreler tarafından kaplandığı ancak kemik oluşumuna henüz başlanmadığı kısa bir revers faz vardır. Oluşum aşaması daha sonra muhtemelen osteoklastlar tarafından üretilen veya kemik matriksinden salınan faktörlerle başlatılır. Büyük ölçüde ilk 3 fazdan daha uzun olan oluşum aşaması, ilerleyen osteoblast dalgaları tarafından matrisin üretilmesini içerir. Bunlar daha sonra düz astar hücreleri haline gelir, kemik içinde osteosit olarak gömülür veya apoptoz geçirir.

Kemik remodelinginin rezorbsiyon ve reverse fazları kısa ve kemiğin osteoblastik replasmanı için gereken süre uzun olduğundan kemik remodeling oranındaki artış kemik kaybını hızlandırır.

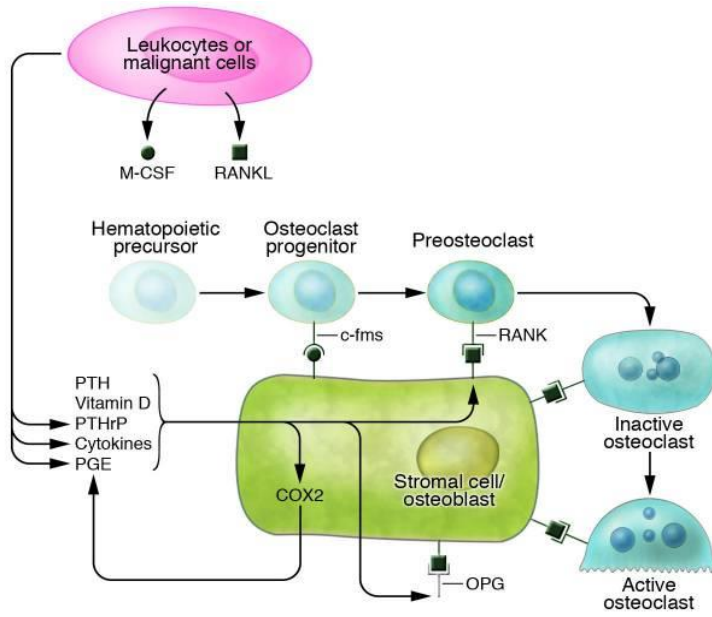
Dahası daha fazla sayıda doldurulmamış Howship Lakunaları ve Havers kanalları kemiği daha da zayıflatacaktır. Aşırı rezorbsiyon ayrıca trabeküler yapıların tamamen ortadan kalkmasına neden olarak kemik oluşumu için şablonu ortadan kaldırır. Bu nedenle, osteoklastik rezorbsiyondaki bir artışın iskelet kırılabilirliğine neden olabileceği birden fazla yol vardır.

Bununla beraber yüksek oranda rezorbsiyon her zaman kemik kaybıyla ilişkili değildir. Örneğin pubertel büyüme sırasında böyle değildir. Dolayısıyla yeniden modelleme sırasında yetersiz bir oluşum tepkisi osteoporozun patogenezinin temel bileşeninin oluşturur.



Şekil 2.1. Kemik Remodelingi (Parfitt'ten, 8).

Östrojen potansiyel etki bölgeleri arasında T hücresi sitokin üretimi, RANKL veya Osteoprotegerin (OPG) üretimini değiştirmek için stromal veya osteoblastik hücreler üzerine etkiler, farklılaşmamış osteoklastların doğrudan inhibisyonu ve bu hücrelerin başlattığı mekanik kuvvetlere yanıt attırmak için osteoblastların veya osteositlerin aracılık ettiği kemik oluşumuna etkiler yer alır. Kemik rezorpsiyonunun uyarılmasının osteoblastik ve osteoklastik soyların hücreleri arasında etkileşim gerektirdiği kavramı yıllar önce ortaya konsa bile moleküler mekanizması son zamanlarda tanımlanabilmiştir (9,10).

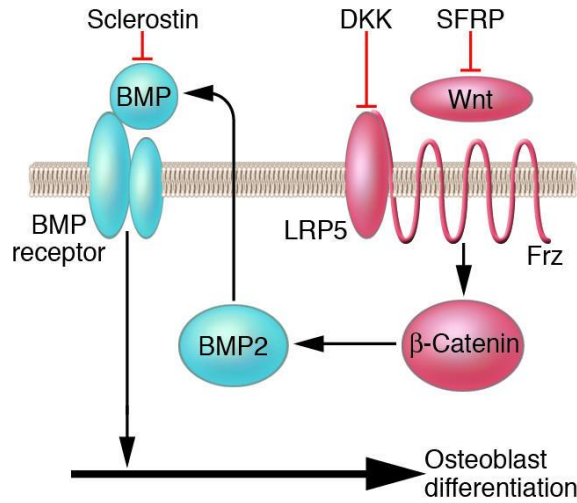


Şekil 2.2. Osteoklast oluşumu ve aktivitesinin düzenlenmesi (Suda ve Rodan'dan, 9,10).

Fiyolojik yeniden yapılanmada kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu için osteoblast ve osteoklast soyları arasında etkileşim gerekmektedir. Membrana bağlı veya salgılanabilen M-CSF hematopoetik progenitörlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarmak için reseptörü C-MSF ile etkileşime girer ve daha sonra RANK'ı preosteoklastlar olarak ekspresse eder. Osteoklast farklılaşması ve aktivitesi RANK / RANKL etkileşimi ile uyarılır ve bu etkileşim çözünebilir OPG ile engellenebilir. Kemik rezorbe edici faktörler ayrıca prostaglandinler üreterek RANKL ve OPG'ye tepkileri artırabilen COX2 aktivitesini uyarabilir. Patolojik koşullarda, inflamatuvar malign hücreler, çözünür veya zara bağlı M-CSF ve

RANKL'ın yanı sıra PTH ile ilişkili protein (PTHrP), sitokinler ve prostaglandinlerin üretilmesiyle osteoklastogenezi artırabilir. RANKL / RANK etkileşimi, osteoklast aktivitesinin farklılaştırılması ve sürdürülmesi için kritiktir ve bu nedenle osteoporozda kemik rezorpsiyonunu artırarak hareket eden herhangi bir patojenetik faktör için son bir ortak yolu temsil eder. Stromal / osteoblastik soy hücrelerinin, fizyolojik kemik remodelinginde RANKL'ın ana kaynağı olduğu varsayılırken, diğer hücreler patolojik durumlarda RANKL kaynağı olarak işlev görebilir; örneğin, T hücresi üretimi osteoporozun yanı sıra enflamatuar kemik kaybında da rol oynayabilir (11).

Son zamanlarda osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki etkileşimi etkileyebilecek ikinci bir sistem tanımlanmıştır (12). Bu, membran adaptörü DNAX aktive edici protein 12 ve Fc reseptörü ortak γ zincirini içerir. Bu moleküllerin delesyonu farelerde ciddi osteoporoz ile sonuçlanmıştır. Moleküller, immünoreptör tirozin esaslı aktivasyon motifini (ITAM) sinyalleşmeye dahil eder. RANKL ve ITAM sinyalleri arasındaki iş birliği, aktif T hücrelerinin nükleer faktörünün (NFAT) ana transkripsiyon faktörü olduğu osteoklastogenez için gereklidir.



Şekil 2.3.Wnt-BMP ve Sklerostin Yolaklarının Etkileşimi (Takayanagi'den, 12)

Wnt, BMP ve sklerostin yolaklarının etkileşimi hem gelişme hem de yeniden yapılanma sırasındaki osteoblastların farklılaşması, hem Wnt hem de BMP

yollarının aktivitesine bağlıdır. Wnt sinyalleri, LRP5 ve kıvrılmış reseptörlerin (Frz) etkileşimini gerektirir ve Dickkopf (DKK; LRP5'in bir inhibitörü) ve salgılanmış kıvrılmış ilişkili protein (SFRP) tarafından inhibe edilebilir. Sklerostin gibi antagonistler, hem BMP'yi hem de Wnt sinyalini bloke edebilir. Kanonik Wnt yolunun aracısı β -katenin, osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu arttırmak için BMP2 ile sinerjize edilebilir. Bu etkileşimler, yüksek kemik kütlesinin, hem Wnt yolunun aktive edici mutasyonlarından hem de sklerostini kodlayan gen olan SOST'un silinmesinden kaynaklanabileceğini gösteren bulgulardır. Osteoporozun patogenezinin temel bileşeni artmış kemik dengesizliği aktivitesine karşı verilen remodelingin yetersiz oluşudur (13,14). BMD ile osteoporotik kırıkların ve polimorfizmlerin IGF-1 ve TGF- β 'yi kodlayan genleri arasında bir ilişki vardır (15,16). Ancak İzlanda ve Danimarka topluluklarında bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmada BMP2 gen polimorfizminin düşük BKİ ve osteoporotik kırık ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (17). Lokal IGF-1 üretiminin inhibisyonu, çocuklukta büyümenin inhibisyonunun yanı sıra glukokortikoid kaynaklı osteoporozun önemli bir bileşeni olabilir (18). Lokal olarak sentezlenen IL-1 gibi sitokinlerin ve PGE2 gibi prostoglandinlerin kemik oluşumu üzerine etkisi olduğu 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir (19,20). Kemik hücreleri tarafından üretilen majör Prostoglandin olan PGE2 hem kemik rezorpsiyonunu hem de formasyonunu uyarmaktadır (21). IL-1, IL-6, TNF- α ve reseptörlerinin polimorfizmlerinin insanlarda kemik kütlesini etkileyebileceğine dair kanıtlar vardır (22,23). Prostaglandinler, özellikle PGE2, büyük ölçüde indüklenebilir siklooksijenaz 2'nin (COX2) etkisiyle kemik hücreleri tarafından üretilir. COX2, kemik rezorpsiyonunu uyaran faktörlerin çoğu tarafından indüklenir ve bu nedenle bu ajanlara yanıtı artırabilir (21). Epidemiyolojik çalışmalarda NSAİİ kullanan bireylerde KMY'de küçük artışlar ve kırık riskinde azalma bildirilmiştir (24,25). NO kemik hücreleri tarafından üretilir ve mekanik yüklenmeye karşı anabolik tepkisi için bir kofaktördür (26,27). Bununla birlikte, prostaglandinlerin aksine, NO, OPG üretimini artırarak kemik rezorpsiyonunu inhibe edebilir (28). Bu etki, izosorbit mononitrat ve NO yolunun diğer aktivatörleri ile tedavi edilen hastalarda BMD'deki artıştan sorumlu olabilir (29).

2.1.3.Osteoporozun tanısı, tedavisi

Osteoporoz tanısı koyabilmemiz için detaylı anamnez, fizik muayene ile birlikte kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebra görüntülemesi ve kırık riskinin değerlendirilmesi önerilir (1). Osteoporoz tanısı için önerilen, KMY'nin dual X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmesidir. KMY azalmasının kırık riskini arttırdığı prospektif çalışmalarla daha önce gösterilmiştir. Kırık riski KMY'de her bir standart deviyasyon azalması ile iki misli artmaktadır (30). DEXA KMY ölümü için en sık kullanılan yöntem olup ölçümü kolay olan bir tekniğe sahiptir. Dezavantajı çekim tekniğine ve çekim yapılan cihazın kalibrasyonuna göre sonuçta farklılıklar gösterebilmesidir. Maruz kalınan radyasyon miktarı oldukça düşük olup DEXA ile her santimatrekareye düşen kemik minerali gram cinsinden ifade edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve IOF tarafından osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir (31).

DEXA ile KMY ölçülmekte ancak fakat osteoporoz tanısında KMY yerine T ve Z skorları kullanılır (1,32,33). T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2'nin üstünde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden” bahsedilir. Herhangi bir vücut bölgede düşük kemik yoğunluğu saptanması osteoporotik kırık gelişebileceğinin habercisidir (34). Ancak kalça ölçümleri, osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Taramada kalça ve vertebranın DEXA ile ölçümü önerilir (35,36). Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde, osteoporoz tanısında en düşük T skoru olan bölge göz önüne alınır. Düşük KMY önemli bir risk faktörü olsa da, epidemiyolojik çalışmalarda yaş, düşük vücut ağırlığı ve sigara gibi birçok diğer faktör de tanımlanmıştır. Kemik

kaybını ve kırılabilirliğini arttırabilen birçok ilaç ve hastalık, glukokortikoid veya tiroid hormon fazlalığı ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi problemler gelecekteki kırık riskini öngörmede de önemlidir (37). Diğer bir önemli belirleyici de kemik remodeling hızıdır. Kollajen yıkım ürünlerinin seviyesi ile ölçülen osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin, prokollagen peptid seviyeleri ile ölçülen artmış kemik formasyonu kemik kaybı ve kırılabilirlik riskinde artış ile ilişkilidir (38). Yakın gelecekte kemiğin mikro mimarisini daha iyi analiz edebilecek teknikler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Herhangi bir dozda, 3 ay ya da daha fazla sürede glukokortikoid kullanan hastaların kırık risk değerlendirilmesinin yapılması önerilir (39). Kronik glukokortikoid tedavisi alan hastaların %30-50'sinde artmış kırık riski vardır (40). İlk majör patogenetik mekanizma olan optimal tepe kemik kütlelerini elde etmedeki başarısızlık, büyük ölçüde genlerimiz tarafından belirlenirken, beslenme ve yaşam tarzı da bu duruma katkıda bulunur. Ayrıca, yeterli kalsiyum ve d vitamini alımı ve uygun fiziksel aktivite sadece en yüksek kemik kütlelerini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda kemik kaybını yavaşlatır ve yaşam boyunca kırılma riskini azaltır.

Osteoporoz için farmakoterapi esas olarak ikinci patojenetik mekanizmayı tersine çevirebilecek müdahalelere, aşırı kemik rezorpsiyonuna odaklanmıştır (41). Geçmişte, en yaygın kullanılan tedavi östrojen replasmanı idi. İronik olarak, östrojenin kırılmayı önleyici etkinliğini tam olarak ortaya koyan ilk çalışma, osteoporozun birincil tedavisi olarak büyük ölçüde terk edilmesine neden olmuştur (42). Bir alternatif, seçici östrojen reseptörü modülatörlerinin kullanılmasıdır. Bunlardan birisi olan raloksifen kullanımının vertebra kırığı riskini azalttığı ve meme kanseri riskini arttırmadığı görülmüştür (43). Kalsitoninin, 40 yıldan daha uzun bir süre önce seçici bir osteoklastik aktivite inhibitörü olduğu keşfi, kalsitonin eksikliğinin osteoporozun nedeni olabileceği ve bunun tedavisinin tedavi olabileceği kavramına yol açmıştır. Bununla birlikte, osteoporotik hastalarda kalsitonin eksikliği bulunamamıştır ve kalsitonin tedavisi, muhtemelen osteoklastlar kalsitonin inhibisyonundan kaçabildiğinden, diğer antiresorptif ajanlardan daha az etkili olmuştur (41,43). Güçlü bifosfonatlar (alendronat, risondrant v.b) 10 yıldan fazla bir süredir kullanımdadır ve uzun süreli kullanımın kemik yeniden yapılanmasının aşırı

inhibisyonuna neden olabileceği ve kırıkların ve mikro hasarın onarımının yavaşlatılmasına neden olabileceğine dair bazı endişeler vardır (44). Üçüncü patogenetik mekanizma olan kemik formasyonunda bozulmayı tedavide hedefleyen ilaçlar ancak son zamanlarda kullanıma sunulabilmiştir. 60 yıldan daha uzun bir süre önce düşük PTH dozlarının aralıklarla uygulanmasının hayvanlarda kemik kütlesini artırabildiği gösterilmiş olmasına rağmen, etkili bir klinik yaklaşım sadece 2002'de FDA tarafından geliştirilmiş ve onaylanmıştır. PTH'nın sentetik n-terminal kısmının deri altı enjeksiyonu olan teriparatid kemik oluşumunu belirgin şekilde artırarak kemik gücünü artırırken kemik rezorbsiyonunu da kabul edilebilir düzeyde artırır (45).

2.2. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı

2.2.1. Genel Bilgiler ve Etyopatogenez

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları temel olarak 2 ayrı hastalığı kapsamaktadır: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). İBH tanısı klinik, laboratuvar, endoskopik, histolojik ve radyolojik bulguların beraber değerlendirilmesi ile koyulmaktadır. Ülseratif kolit rektumun yanı sıra daha proksimalde yer alan kolon kısımlarını hatta tüm kolonu değişik şiddette tutabilen kesintisiz mukozal inflamasyonla giden relapslar ve arada remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik ishal ve rektal kanama hastalığın temel semptomları olmakla birlikte bazı hastalar kabızlık eklem ağrıları ateş gibi semptomlarla da başvurabilir. Çalışmalar göstermiştir ki ÜK hastalarının %10-20 sinin en az bir yakını hastalıktan etkilenmektedir (46). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları patogenezi konusunda genel olarak kabul gören evrensel görüş immunoregülasyon ve/veya mukozal bariyer fonksiyon bozukluğu olan hastalığa yatkın bireylerde bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitik etkenlerin yaptığı sürekli antijenik uyarıya karşı hastalığın geliştiği yönündedir. Bağırsak lümeninde bakteri yoğunluğunun en fazla olduğu terminal ileum ve kolonda hem ÜK hem de Crohn daha sık gözlemlenmektedir. İnsan gastrointestinal mikrobiomu yaklaşık 1800 genus 15-000 ile 36-000 tür bakteri içermektedir (47,48).

Nasıl başlatıldığı ile ilgili ana olarak 4 mekanizma suçlanmaktadır. Gastrointestinal sistemi döşeyen hücreler birbirlerine sıkıca bağlı haldedir ve bu

durum antijenik yapıların pasif olarak hücrelerin arasından geçişine engel olmaktadır. İlk teoride mikroorganizmaların intestinal bir bariyer oluşturan epitel hücreleri arasına girerek enterotoksinleri vasıtasıyla mukozal geçirgenliği arttırdıkları, intestinal infamasyonu uyardıkları ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden oldukları yönündedir. İkinci bir görüş ise bağırsak bakterileri arasındaki yararlı ve zararlı bakteriler arasındaki dengenin bozulmasıdır yani disbiyozis. Üçüncü ve dördüncü teoriler ise konağa ait faktörler ile ilişkilidir. Konağın mukozal bariyer özelliği ve mikroorganizmaları mikrobiyal öldürme yeteneğinin bozulmasını içeren genetik defektleri neticesinde intestinal bakterilere karşı aşırı bir immun cevap geliştirmesinde yatar. Çevresel faktörlerde sigara içiminin hücrel ve humoral immuniyeti etkileyerek sertbest oksijen radikal oluşumunu arttırdığı sitokin düzeylerini değiştirdiği, kolonik mukozal kan akımını, intestinal motiliteyi değiştirdiği düşünülmektedir. İnflamasyonlu kolonun histolojik incelemesinde plazma hücre sayısı artmaktadır. Poliklonal bir immunglobulin artışı olup en çok artan IgG'dir. Ülseratif kolitte IgG1 ve IgG3 düzeyleri artmış olup, crohn hastalığında ise ön planda IgG2 ön planda artan subtiptir (49,50). Bakteriyel antijenler ve kolonik epitelyal epitoplara arasındaki çapraz reaksiyon sonucunda immun cevabın tetiklendiği düşünülmektedir. Bağırsak duvarında tespit edilen en önemli intestinal otoantijen 40-kDa ağırlığındaki antijenik yapı olup tropomiyozin ailesinin bir komponentidir (51). Ülseratif kolitte spesifik olarak bu antijene karşı IgG yapısında antikor oluşmaktadır (52). Ülseratif kolitli hastalarda ayrıca p ANCA hastaların %60-85'inde bulunmaktadır (53,54). Başka bir çalışmada ise kolonik tutulumlu crohn hastalarında diğer bölge tutulumlu olanlara göre daha fazla p ANCA pozitifliği saptanmış olup ülseratif kolit bezeri crohn hastalığı fenotipi olarak tanımlanmıştır (55). Monosit-makrofaj ve dendritik hücreler yabancı antijenlere karşı ilk nonspesifik immun yanıttan sorumludur. Bakteriyel antijenlere karşı hızlı immun yanıttan Pattern Recognition Reseptörleri (PRRs) sorumludur. 11 adet Toll-Like Reseptör (TLRs) ve 23 adet nucleotide binding oligomerization Domain (NOD) Like Reseptör (NLRs) tespit edilmiştir. TLRs ve NLRs aktivasyonu sonucunda nükleer faktör-Kb (NF-kB) aktive olmaktadır. NF-kB proinflamatuvar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) kemokinlerin ve adezyon molekülerinin transkripsiyon

genlerini uyarır. PRR yolağındaki problemler bakterilere karşı anormal yanıt oluşturmakta ve olasılıkla inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimini tetiklemektedir (56). Ülseratif kolit patogenezi ile ilgili T hücre aracılı immunité üzerinde durulmakta ancak nonspesifik hücresel immunitéde de değişiklikler gözlemlenmektedir. Aktif Ülseratif kolitli hastaların dolaşımındaki monosit ve mukozalarındaki makrofaj sayısında artış olmaktadır (57). Kolonik epitelyal hücrelerin, makrofajların ve lenfositlerin aktivasyonu neticesinde sitokinler sentezlenerek immün ve inflamatuvar yanıt tetiklenmekte ve böylelikle doku hasarı oluşmaktadır. Proinflamatuvar CD4⁺ T hücreleri sentezledikleri sitokinlere göre başlıca 3 gruba ayrılmaktadır. T Helper 1 (Th 1) hücresel aracılı immunité ile ilişkili olup IL-2 ve İnterferon- γ salgılanmasına yol açmaktadır; enfeksiyöz ajanlarla temas olduğunda Th 1 yolağında IL 12 aracılığı ile T hücre diferansiasyonu gerçekleşmektedir. Humoral immün yanıtı oluşturan Th 2 yolağında IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, üretimi olmaktadır. IL-10 ve Transforming Growth Factor (TGF)- β üreten T regülatuvar hücreler aracılığı ile Th1 ve Th2 cevabı kontrol edilmektedir. Ülseratif Kolit Hastalığında Th2 ve Crohn Hastalığında Th1 yanıtı adaptif immunité açısından daha ön plandadır. Ülseratif kolit hastalığında mukozda yer alan makrofajlar IL-1 β , TNF, IL-6 salgılamakta olup lamina propriadaki T hücreleri IL-2 ve IFN- γ salgılamaktadır. HLA Class II antijenleri eksprese eden kolon epitelyal hücreleri tarafından CD4 + lenfositlerine antijen sunumu neticesinde immün yanıt oluşmaktadır. Ülseratif kolitte NK T hücreleri de Th 2 cevabında önemli rol oynamaktadır (58,59). Bu NK T hücreleri normal NK T hücrelerinden farklı olarak IL-5 ve IL-13 yoğun olarak sekrete etmekte ve bu durum intestinal hücreler için sitotoksité oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda ayrıca CD4 + Th 1 hücreleri ve bağırsaktaki T hücrelerinden salgılanan IL-21'in inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde etkili olduğu gösterilmiş ve sitokini bloke etmenin gelecekteki tedavi yöntemleri açısından umut verici olduğu vurgulanmıştır (60). Th 17 inflamasyonda yeni ortaya konmuş bir hücre grubudur. Th 17 başlıca IL-6 ve IL-17 olmak üzere çeşitli sitokinler üretmektedir. Th 17 hücre gelişimi Th 1 ve Th 2 hücreleri tarafından inhibe edilmekte olup IL-6, TGF- β , IL-21 ve IL-23R tarafından uyarılmaktadır (61). IL-23'e karşı geliştirilen antikorların inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde

gelecekte etkili olabileceği düşünülmektedir. Aktif Ülseratif kolitli hastaların bağırsak mukozasında lökotiren, tromboksan, platelet aktivite edici faktör, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikallerinin metabolitlerinde artış gerçekleşmekte ve aktif makrofaj ve nötrofillerden salgılanan mediyatörler epitel hücre geçirgenliğini arttırmakta ve diyare oluşumuna muhtemelen neden olmaktadır. Diyare gelişiminde mast hücreleri, eozinofillerden salgılanan mediatörlerde etkili olmaktadır. Crohn hastalığında immun dengenin bozulması epitel bölgesinde kontrol edilemeyen inflamasyon ve immun mekanizmalı hasara yol açar. CH’da fibrosis klinik bulgulardan, anjiogenezis ise bağırsak inflamasyonundan sorumludur. Sigara kullanımı CH’ın relapsını ve cerrahi operasyon ihtimalini arttırır. Sigara içimi T hücre çoğalmasını inhibe ederken apoptozisi arttırır serum ve mukozal immunglobulin düzeylerini azaltır. Sosyokültürel düzeyi yüksek olan temiz hijyenik koşullarda yaşıyan kentlilerde kırsalda yaşıyan bireylere göre daha yüksek CH prevalansı tespit edilmiştir. Bu ilişkiyi açıklayacak veriler net olmasa da muhtemelen batı tipi diyetle yağ oranının daha yüksek olması bağırsak geçiş süresi ile intestinal epitel ve mikrobiyal flora temas süresinin daha uzun olmasına bağlı olabilir (62). NSAİİ’ler hem CH riskini hem de CH aktivitesini attıran bir ilaç grubudur. Mukozal homeostaziste dengenin bozulması ve koruyucu prostoglandin üretiminin azaltılması gibi mekanizmalar bu duruma neden olabilir (63). Appendektominin son zamanlarda CH gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir; bu durum özellikle appendektomi hikayesi 20 yıldan eski, kadın ve perfore apandisit tablosu gelişen hastalarda mevcuttur (64). Crohn hastalığının 1.derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma riskinin normal polulasyona göre 14-15 kat fazla olması gibi veriler hastalığın genetik zemini olduğunu ortaya koymaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilgili yapılan ilk genetik analizlerde DNA analizi yavaş ve sınırlı sekansları içerdiğinden kayda değer bir ilerleme kaydedilememiştir. Büyük ölçekli kohortlarda geniş ölçüde DNA sekanslarının hızlı bir şekilde ‘‘genome wide analysis’’ tekniği ile incelenmesi sonucu birkaç hastalık loküsü bölgesi tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda ortaya çıkan en önemli gen loküsü 2001 yılında tanımlanan NOD2/CARD15’tir (65,66). İntestinal lümende doğal immun sistemi oluşturan epitel hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler saatler içinde aktive

olabilen non-spesifik bir savunma hattıdır. Bu basamaklı mekanizmada mikrobiyal ajanların hücre yüzeyindeki TLR ve sitoplazma içindeki NOD proteinleri tarafından tanınması en önemli fonksiyonel ara duraktır. Kazanılmış immun sistem ise günler içerisinde aktive olup, etkinliğini ana mediatör olan T hücrelerinin tipi ve sayısı belirler. CH'da immun sistemde en önemli rolü intestinal mukozal T hücreleri oynar. T hücreleri ile antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimin kontrolsüz olması immun yanıt oluşmasında kilit rol oynar. CH'da apoptozisin bozulmasıyla artan Th1 hücre kütlesi İFN- γ nın aşırı üretilmesine neden olarak inflamatuvar hasara yol açar. CD4 efektör hücre grubunda Th1 ve Th2 dışında üçüncü alt hücre grubu olan Th17 nin farklılaşmasında ve gelişmesinde IL-23, TGF- β , IL-6 gereklidir. Th17 otoimmun hastalıklarda immunité, inflamasyon ve hücre hasarının kontrolünü sağlama noktasında çok önemlidir. IL-17 hücreleri Ch'nın bozulmuş inflame mukozalarında immunohistokimyasal yöntemlerle saptanmaktadır. IL-23, Th-17 hücre üretiminde en önemli aracı sitokin olup, Ifn üretimi için IL-12 gereklidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.4 milyon, Avrupa'da 2.2 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika gibi yüksek insidans bölgelerinde İBH İnsidans ve prevalans hızları stabilize olmaya doğru giderken gelişmekte olan ülkelerde insidans hızı artış göstermektedir. İBH 20.yüzyıl ortalarında ilk ortaya çıktığında ülseratif kolit predominansı söz konusu iken, son 10 yılda gelişmiş ülkelerde Crohn hastalığı predominant olma yolundadır ve kadın predominansı yerini kadın erkek arasında daha dengeli bir dağılıma bırakmaktadır. Ülseratif kolitte ise hafif bir erkek predominansı mevcuttur. İBH her yaş başlayabilse de genellikle 15-30 yaş arasında ana pikini yapar bazen de 50-70 yaş arasında küçük bir ikinci pik yapabilir. Bzi ırklar ve etnik kökenlerde İBH daha sık görülmekle birlikte göçler ve sosyoekonomik değişimler İBH'nın ırk ve etnik kökene bağlı değişimini kırmaktadır. İBH coğrafik bölgelere göre de dağılım göstermektedir. Hem Ülseratif kolit hem de crohn yüksek sosyo ekonomik düzey ile pozitif ilişkisi mevcuttur. Bu durum daha çok "hijyen hipotezi" ile açıklanmaktadır. Çocukluk dönemini yüksek yaşam standartlarına sahip olarak geçirenlerde enfeksiyonlardan korunmanın daha mümkün olduğu, ancak bu kişilerin erişkin dönemlerinde kronik

instestinal inflamasyonlara daha duyarlı oldukları düşünülmektedir (67). İBH ile etkisi olan çevresel faktörler sigara, diyet, ilaçlar, bağırsak florası, intestinal permeabilite, appendektomi, stres, hava kirliliği, güneş ışığı ile az temas yer almaktadır. Ülseratif kolit ve crohn arasında klinik yönler de dahil olmak üzere pek çok farklılık bulunmaktadır hatta %10'luk bir kısım indetermine kolit veya sınıflandırılmayan kolit olarak adlandırılır ve bu antitede tüm veriler ortaya konulsa dahi ÜK ve CH ayrımı net olarak yapılamamaktadır.

2.2.2. Ülseratif Kolit: Klinik Doğal Seyir ve Prognoz

ÜK tedaviyle ya da remisyona (önceden tahmin edilemeyen) veya alevlenmelerle seyredebilen bir hastalıktır. Aktif hastalıkta günde yirmiden fazla kanlı dışkılama olabileceği gibi remisyondaki hastalar tamamen asemptomatik olabilir. İzlemdeki hastaların yakınmalarının şiddetlenmesi her zaman ÜK aktivasyonuna bağlı değildir; araya *C.Difficile*, *Entamoeba Histolytica*, *Cytomegalovirus* gibi giren enfeksiyonlara bağlıdır. Ülkemizde yapılmış olan 661 ÜK hastasından oluşan bir çalışmada hastaların %17.2 sinde amebiazisin tabloya eşlik ettiği görülmüştür (68). ÜK 3.ve 4. dekada en sık ortaya çıkarken 6.7 dekada yeniden pik yapar. ÜK büyüme geriliğine neden olabilir yakınmalar kışın artıp yazın azalabilir. ÜK ile ilişkili toksik megakolon, sepsis, perforasyon gelişebilir. Yine ÜK ilişkili artrit, ankilozan spondilit, üveit ve eritema nodozum gibi bağırsak dışı klinik tablolar da mevcut duruma eklenebilir. Hastalar genellikle yavaş yavaş ve aralıklı ortaya çıkan ancak zamanla şiddeti artan yakınmalarla başvururlar. Kanlı ishal, tipik kolonoskopik bulgular, uyumlu histopatolojik değerlendirme ve enfeksiyöz patojenlerin yokluğunda ÜK tanısı konulur. Genellikle yakınmaların şiddeti kolonoskopik bulguların şiddeti ile orantılı olmakla birlikte yakınması olmayan hastaların kolonoskopisinde de aktif hastalık olabileceği unutulmamalıdır. Hastalık distal 10-20 cm'e sınırlıysa ülseratif proktit, splenik fleksuraya kadar tutulum söz konusu ise sol taraf koliti, splenik fleksurayı aşmış ve transvers kolonu tutmuşsa yaygın kolit ve hepatik fleksuranın proksimaline geçmiş veya tüm kolonu tutmuşsa pankolit olarak adlandırılır. Rektal tutulum %95 hastada görülür. Özellikle topikal tedavi alanlarda rektal tutulum gözden kaçabilir. Rektosigmoide sınırlı hastalıkta topikal tedavi yeterli iken splenik fleksuraya

kadar ulaşan hastalarda bu tedaviye yanıt azdır. Splenik fleksuranın da dahil olduğu ve burayı aşan hastalıklarda genellikle steroid, immunsupresif, biyolojik ajanlara ihtiyaç duyulur. Hastalık daha proksimale uzandıkça tedaviye dirençli hastalık nedeniyle total kolektomi ihtiyacı artar. Pankolit tablosunda yoğun inflamasyon terminal ileumu da dahil edebilir. (backwash ileitis). Ancak derin uzun lineal ülserler veya darlık ÜK’de görülmez bu durum daha çok Crohn’u düşündürür. Kolonoskopide ÜK’in karakteristik bulgusu kesintisiz ve yüzeysel mukozal inflamasyondur. Görünüm olarak vaskülarite azlığı, granülarite, frajilite, küçük ülserler, aralarında mukus ile püy izlenebilir. Makroskopik, derin ve birbiri ile birleşen ülserler daha ciddi hastalık bulgusudur. ÜK’de klinik bulguları belirleyen en önemli parametre kolon tutulumunun uzunluğu ve şiddetidir. Rektal tutulum karakteristiktir her zaman kural olmamakla birlikte hastalık kolonun daha proksimalini tuttukça yakınmaların şiddeti artar. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK hastalarının yaklaşık üçte birinin proktit, üçte birinin sol kolit, üçte birini pankolit olduğu bildirilmiştir. Rektal kanama mukozal inflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı nedeniyle oluşur. Rektal kanama sıklıkla ishal ile ilişkili olmakla beraber nadiren konstipasyonda eşlik edebilir. Proktitli hastalar sıklıkla dışkıdan ayrı ya da dışkının üzerinde çizgi şeklinde taze kan gelmesinden şikayet ederler. Bu şekilde kanama hemoroidal kanamalar ile karışabilse de ülseratif proktitli hastada hemoroidal kanamanın aksine sıklıkla kan ve mukus karışımı şeklinde bir dışkılama olur bu dışkılama bazen sık, acil dışkılama şeklinde olabilir inkontinans eşlik edebilir. Kronik ishal sıktır, kolonik inflamasyon nedeni motilite de artmıştır. Gece ishali sık olup organik kolon hastalıklarının fonksiyonel kolon hastalıklarından ayrımında kullanılabilir. ÜK de aktif hastalık sırasında hafif şiddette bir karın ağrısı tabloya eşlik edebilir. CH da tutulum transmural olduğu için şiddetli karın ağrısı daha sık görülür. Orta veya şiddetli hastalıkta sistemik semptomlar olabilir. İştahsızlık, bulantı kusma orta seviye de ateş, kilo kaybı ciddi hastalıkta görülebilir. Aktif ÜK daima dışkıda gözle görünür kan ile birlikte dir. Dışkıda gözle görünür kan yoksa ÜK tanısı gözden geçirilmelidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bildirilen İBH hastalıklarının klinik bulguları Tablo 2.1’de yer almaktadır.

Tablo 2.1.Ülkemizde yapılan bir çalışmada bildirilen İBH’da klinik bulgular (69).

Yakınma	ÜK (507 hasta)	CH (195 hasta)
Karın ağrısı	70 (%14)	158 (%81.4)
Kilo kaybı	30 (%6)	57 (29.7)
Kanlı İshal/hematokezya	456 (%91.2)	34 (%17.7)
Ateş	11 (%2.2)	14 (%7.3)

Tablo 2.2.Ülseratif Kolit aktivitesi için Mayo Skorlama Sistemi (70).

Dışkı Paterni	Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	2
	Normalden≥5 fazla	3
Günlük En Belirgin Rektal Kanama	Yok	0
	Yarısından az seferde görülen kan izleri	1
	Çoğu seferde görülen kanama	2
	Bütünüyle kan görülmesi	3
Endoskopi Bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafif kolit: hafif frajilite, eritem, vaskülaritede azalma	1
	Orta kolit, frajilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybı, erozyon	2
	Ağır kolit: ülserasyon ve kendiliğinden kanamalar	3
Doktorun Değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta Kolit	2
	Ağır kolit	3

Araştırmamızda bağımsız değişken olarak kullanılan hastalık aktivasyon şiddetini değerlendirmek amacıyla ÜK’de Mayo skorlaması kullanılmıştır. Toplam skor 0-12 arasında değişmektedir (Tablo 2.2).

2.2.3. Crohn Hastalığında Klinik Doğal Seyir ve Prognoz

Crohn hastalığı orofarenksten anüse kadar tüm gastrointestinal kanalın tam kat (transmural) tutulabildiği ve farklı bölümlerdeki alanlar arasında sağlam alanların varlığı ile karakterize, inflamatuvar bir hastalıktır. Tutulum şekli; inflamatuvar, fistulizan(penetrant) ya da fibro-stenotik(daraltıcı) olmak üzere farklılıklar gösterir. Tutulumun şiddetine göre fistül, striktür, apse gibi komplikasyonlar gözlemlenebilir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilse de genellikle 15-30 yaşları arasında görülür. Türkiye’de İBH epidemiyolojisine yönelik yapılan bir çalışmada CH için başlangıç yaşı erkeklerde 32.8 ve kadınlarda 35.6 olarak bulunmuştur. ÜK gibi Crohn’da 6.dekatta ikinci bir pik yapar. İBH her iki cinsiyette kabaca eşit oranda görülse de ÜK erkeklerde CH kadınlarda biraz daha fazladır. Oral kontraseptif ve sigaranın birlikte kullanımı ile nüks gelişimi arasında sinerjistik bir etki vardır. Semptomatik nüks için diğer bir önemli risk faktörleri bağırsak enfeksiyonları ve NSAİİ kullanımıdır. Sigara içimi de CH’nın klinik seyrini olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür.

CDAİ 1976 yılında WR Best ve ark. tarafından geliştirilen ve 8 faktörün değerlendirildiği bir indekstir. İndeksin kullanımındaki zorlukları aşmak için internet ortamındaki fotm doldurulabilmektedir. CDAİ toplam 150 puanın altında olması hastalığın remisyon sürecinde olduğunu göstermektedir.Eğer CDAİ puanı 150’nin üstündeyse hastalık aktif dönemde demektir. CDAİ değerleri 450 puanın üzerindeyse ciddi hastalıktan söz edilebilir. CDAİ Tablo 2.3’te verilmiştir (71).

Tablo 2.3.CDAI (Crohn Hastalılık Aktivite İndeksi) (71).

1.Bir hafta içinde sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı: Bir hafta içinde bu şarta uyan her bir gündeki dışkılamaların toplam sayısı x2
2.Son yedi günlük karın ağrısı durumu 0=yok 1=hafif 2=orta 3=şiddetli Son yedi günü ortalaması x5
3.Son yedi günlük genel iyilik durumu 0=iyi 1=ortalamanın biraz altı 2=kötü 3=çok kötü 4=berbat
4.Crohn hastalığı ile ilgili aşağıdaki belirtilerden herhangi birisi mevcut mu? a-Eklem problemleri(Artrit veya artralji) b-Göz Problemleri(İritis veya üveit) c-Cilt bulguları(Eritema nodozum,pyoderma gangrenosum,aktif ülserler) d-Anal fissür,fistül veya perirektal abse e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37 °C nin üstünde oluşu Hiçbiri yoksa 0 puan var olan her şık için 20 puan
5.Son bir hafta ishal için lomotil veya benzeri ilaç kullanımı var mı Hayır ise 0 evet ise 30 puan
6-Batında ele gelen anormal kitle varlığı Yok ise 0 puan şüpheli ise 4 puan var ise 10 puan
7-Eğer 1 hafta içerisinde hemogram yapıldıysa Normal değerler Erkek için Htc 47 Kadın için Htc 42 Eğer bu test yapılmadıysa atlayınız
8-Hastanın kilosunu ölçünüz. Hastanın standartlarındaki sağlıklı bir insanın kilosundan fazlaysa bu soruyu atlayınız $100 \times \frac{\text{hastanın standartlarındaki sağlıklı bir insanın kilosu}-\text{hastanın kilosu}}{\text{Hastanın standartlarındaki sağlıklı bir insanın kilosu}}$ Not: standart sağlıklı bir insanın kilosu ortalama olarak boyunun son iki rakamına denk gelir

Crohn hastalığında farklı fenotipleri tanımlamak amacı ile çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. En sık Viyana ve onun modifiye şekli olan Montreal sınıflamasında yaş, tutulum yeri ve komplikasyon varlığı dikkate alınır. Tanı konulduğunda hastaların %45-47'sinde terminal ileum, %30'unda kolon, %20'sinde ileokolik %3-5'inde üst gastrointestinal tutulumu saptanır. Hastaların %70'inde striktür ve fistül gelişmezken, %17'sinde striktür %13'ünde penetran hastalık (fistül, abse v.b) gelişir. İzole kolonik CH %25 hastada görülür ve ÜK ile karışabilir. Bu hasta profilini %60'ında rektal tutulum vardır. Crohn hastalığı olanların %20-40'ında fistulizan, penetran hastalık gelişir. Enteroenterik veya enterokolonik bir bağlantı söz konusu ise "internal fistül" enterokutanöz-retrovaginal ya da perianal bir bağlantı söz konusuysa "eksternal fistül" olarak adlandırılır. Crohn hastalığında extra-gastrointestinal manifestasyonlara da rastlanabilir. Bu durum en sık kolonik CH olgularında gözlenir. En sık %22 oranında periferik artralji-artrit, ankilozan spondilit, sakroileit gibi artropatiler gözlenir. Özellikle eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum şeklindeki cilt tutulumu %14 oranında gözlenir. Üveit ya da episklerit şeklinde göz tutulumu da olabilir. CH da primer sklerozan kolanjit riski normal popülasyona göre artmıştır ancak bu risk artışı ÜK'den daha azdır. CH da en sık görülen semptomlar uzamış ishal (>6 hafta), karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, ateş, subileus atakları ve rektal kanamadır. Tanı anamnez, fizik muayene, endoskopik inceleme, radyolojik ve biyokimyasal incelemeler ile konur. Tutulum yeri ne olursa olsun kramp tarzındaki karın ağrısı CH'nın yaygın bir belirtisidir. Tanı konulmadan önceki süreçte olguların yaklaşık %70 inde görüşür. CH'da transmural tutulum şeklindeki inflamatuvar süreç fibrotik darlıklara neden olur. Bu fibrotik darlıklar tekrarlayan ataklar şeklinde sıklıkla ince bağırsakta ve bazen de kolonda obstrüksiyonlara yol açar. Distal ileuma lokalize CH olan bir hastada sıklıkla sağ alt kadranda ağrısı gözlenir. İshal Crohn seyrinde sık görülen fakat uzun dönem içerisinde aralıklı seyir gösteren bir semptomdur. 6 haftadan uzun süren, kansız ishali olan İBH düşündürülen cilt, göz, eklem problemleri, aile öyküsü olanlarda CH ciddi olarak düşünülmelidir. CH'da gaitada gizli kan sık görülse de ÜK'de olduğu gibi aşıkarak kanlı dışkılama daha nadirdir. Buna karşılık crohn hastalığında da dışkıda kan ve mukus görülebileceği unutulmamalıdır. Transmural bağırsak inflamasyonu sinüs

traktlarına neden olur. Serozaya penetre olan sinüs traktları fistül oluşumuna zemin hazırlar. Bu penetrasyonlar genellikle akut batın tablosu oluşturmaz, sessiz bir süreç olarak gerçekleşir. Tüm sinüs traktları fistüle neden olmaz. Sağ alt kadranda palpabl kitle ileal tutulumu düşündürmelidir. Bazı sinüs traktlarına abse gelişebilir ve ateş, karın ağrısı, karında hassasiyet gibi lokalize akut peritonit bulguları ile kendini gösterebilir. Perianal hastalık ile ilişkili semptom ve bulgular CH'nda yaklaşık 1/3 oranında gözlenir ve klinik tablonun baskın yanını oluşturur. Perianal tutulumda perianal ağrı, skin tag, anal fissür, perirektal abse bulunabilir. Safra asitleri normal koşullarda distal ileumdan emilir. CH'da terminal ileumdan 50-60 cm lik bir segment tutulumunda safra tuzları emilimi bozulup sekretuar ishal ortaya çıkabilir. Terminal ileum tutulumu mevcutsa ya da 100 cm'den uzun rezeksiyon söz konusu ise safra tuzu depoları boşalır ve yağ malabsorbsiyonu gelişir ve steatore ortaya çıkar. Steatore hipokalsemi, pıhtılaşma sorunları, ciddi malnutrisyon, osteomalaziye neden olabilir. CH'da oral tutulumda aftöz ülserler ve ağız-diş etlerinde ağrı gözlenebilir. Özofagiyal tutulum odinofaji ve disfajiye neden olabilir. CH olanlarda %5 oranında gastroduodenal tutulum gözlenebilir. Halsizlik ve yorgunluk CH'da sık görülen bir bulgudur. Kilo kaybı sıklıkla oral alımın azalması ile ilişkilidir. Zir bağırsak segmentlerinde obstrüksiyon olan hastalar yemek yemediklerinde kendilerini daha iyi hissettikleri için oral alımdan kaçınırlar. Ayrıca kilo kaybının diğer bir önemli sebebi de malabsorbsiyondur. Çocukluk çağındaki büyüme gelişme geriliğinde CH ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulmalıdır. CH'da hastalık progresyonu ile darlık, fistül, apse gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Tanı anında hastaların yaklaşık 1/3'ünde kolit, ileit ya da ileokolit durumu mevcuttur. Tanı anında hastaların yaklaşık %30-35'inde daraltıcı ya da fistulizan intestinal komplikasyonlar vardır. Tanıdan 20 yıl sonra tüm hastaların yaklaşık yarısında bir intestinal komplikasyon gelişir. Birçok hastada perianal fistül gelişir ve hastaların yaklaşık 1/3'ünde kortikosteroid tedavisi gereksinimi mevcuttur. CH komplikasyonları, periaanal hastalık ya da steroid bağımlılığı gelişen hastalar cerrahiye adaydır. Tanı sonrası yaklaşık 10 yıl içinde %50 hastada operasyon gerekliliği ortaya çıkar. Yine opere olan hastaların yaklaşık yarısından 10 yıl içinde nüks gelişir. Yıllık ortalama hastaneye yatış %20 civarındadır. İnflamatuvar tip hastalık anti-inflamatuvar tedaviye, özellikle

kortikosteroide ve infliximab gibi anti-TNf ajanlara iyi yanıt verir. Tedaviye yanıt iyi olsa da agresif ve erken nüks ile seyreder. Daraltıcı tipi CH anti-inflamatuvar tedaviye iyi yanıt vermez ancak daha yavaş seyirlidir. Fistulizan tip Crohn enterokütan ve/veya enteroenterik fistüllerle karakterizedir.

2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Osteoporoz

Literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında osteoporoz ve osteopeni %23-59 oranında görülmektedir. İBH'lı olgularda osteoporozun patogenezi tüm açıklığıyla anlaşılabilmiş değildir. İBH'da kemik kaybında yol açacak bağımlı/bağımsız değişkenler oldukça fazladır. Klinik verilerin çoğu epidemiyolojik saha çalışmalarından ziyade 3.basamak hastane verilerinden elde edilmektedir. İnflamatuvar nedenli osteopeni üzerinde yapılan çalışmalarda osteoklast yüzey reseptörülerinin (RANKL) osteoklastogenezisi uyardığı gösterilmiştir. Reseptöre bağlı (RANKL) proinflamatuvar sitokinlerce uyarılır. RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engelleyen Osteoprotegerin (OPG) osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemik kaybını engeller. OPG üretimi kortikosteroidler tarafından baskılanır ve bifosfonatlar tarafından uyarılır. Genel popülasyonda yaşla ilişkili komplikasyonlara ilaveten kortikosteroid tedavisi, fiziksel aktivitenin azalmış olması, hastalık aktivitesi ve bununla ilintili artmış kemik rezorpsiyonu (IL-1, IL-2, TNF- α artışı), kalsiyum-magnezyum malabsorpsiyonu, d vitamini eksikliği, serum albümin seviyelerinde düşme, ileal fonksiyon bozukluğu, hastalığın uyardığı hipogonadizm, menapoz, düşük vücut kitle indeksi gibi özel bazı durumlar söz konusudur (72). İBH tanılı hastalarda toplam kırık riski genel popülasyona göre %40 daha fazladır (73). İBH hastalarında kırık riski normal popülasyonun aksine kadın ve erkek arasında farklılık göstermez. ÜK ve CH olanlar benzer kırık risklerine sahiptir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2012-KAEK-20 sayılı (Ek-1) izin alındı. Başhekimlikten veri kullanım izni alındı. Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı-Gastroenteroloji Bilim Dalında Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan olgulardan herhangi bir döneminde Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü yapılmış 97 hasta belirlendi. Bu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Araştırmaya dahil etme kriterlerini karşılayan (18 yaşından büyük olmak, belirtilen tarihler arasında Kemik Mineral Yoğunluğunun ölçülmüş olması ve İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısının olması) tüm hastaların verileri analizlerle çalışmaya dahil edildi.

3.2. KMY'nin dual X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmesi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; normal kemik yoğunluğu T skorunun -1.0 veya üzeri düşük kemik yoğunluğu osteopeni (-1.0 ile -2.5 arası), osteoporoz ise -2.5 veya daha fazlası olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca Avrupa Crohn ve Kolit Cemiyeti (ECCO), inflamatuvar bağırsak hastalığında 50 yaştan genç olgularda Z skorunun değerlendirmeye alınmasını ve Z skoru 2.0 ise osteoporoz olarak kabul edilmesini önermektedir. Taramada kalça ve vertebranın DEXA ile ölçümü önerilir. (35,36). Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde, osteoporoz tanısında en düşük T skoru olan bölge göz önüne alınır. Bizde bu veriler ışığında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulmuş 97 hastanın belirtilen tarihler arasında ölçülen DEXA sonuçlarını DSÖ ve ECCO önerilerine göre değerlendirdik.

3.3 Klinik Değerlendirme

Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bilgisayar veri tabanı ve hasta dosyaları kullanılarak hastalara ait anamnez, semptom, bulgular ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları incelendi. Çalışmaya alınan hastaların inflamatuvar bağırsak hastalığı alt grubu (Ülseratif Kolite veya Crohn Hastalığı), yaşı, cinsiyeti belirlendi. KMY DEXA yönetmi ile ölçülerek kriter

değerler olarak DSÖ ve ECCO önerileri alındı. Aktif sigara tüketim süresi paket/yıl olarak ifade edildi. Azalmış fiziksel aktivite olup olmadığı için DSÖ önerileri dikkate alındı. DSÖ önerilerine göre haftada 3 gün en az 30 dk tempolu yürüyüş yapan veya eşlenik olacak şekilde ev-bahçe işleri ile uğraşan ya da yerçekimine karşı ağırlık taşıyıcı egzersiz yapan bireyler orta düzeyde egzersiz yaptığından (Yaklaşık 3-6 METs) normal fiziksel aktiviteye sahip bireyler olarak değerlendirildi; geri kalan grup azalmış fiziksel aktiviteye sahip bireyler olarak isimlendirildi. (METs metabolik eşdeğerler kısaltması olup genellikle fiziksel aktivitenin yoğunluğunu ifade etmek için kullanılır. METs bir insanın çalışma metabolizma hızının istirahat metabolizma hızına oranıdır. 1 METs sessizce oturma enerjisi maliyeti olup 1kcal/kg/saat’lik bir kalori tüketimine eşdeğerdir. Sessizce oturmakla karşılaştırıldığında bir kişinin orta aktivite sırasındaki METs değeri 3-6’dır). BKİ değerlendirilirken vücut ağırlığının(kg) boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile ulaşılan değer hesaplandı. Akut faz rektanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (Esh) ölçümü mm/saat birimi kullanılarak c-reaktif protein (Crp) birimi mg/dl kullanılarak hastanın DEXA ile KMY ölçümü yapıldığı tarihte en yakın düzeyleri çalışmaya alındı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı süresi olarak tanı aldığı tarihten çalışmanın bitiş tarihine kadar olan süre yıl olarak değerlendirildi. İnflamatuvar bağırsak hastalığının alt gruplarına yönelik değerlendirmede ülseratif kolit için hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için mayo skorlama sistemi crohn hastalığı hastalık aktivasyonunun derecelendirilmesi için CDAİ (crohn hastalık aktivite indeksi) kullanıldı. Çalışmaya katılan hastaların toplam kortikosteroid kullanım süresi ay olarak ve toplam kortikosteroid kullanım dozu mg olarak çalışmaya dahil edildi. Elde edilen sonuçlar elektronik ortamda formlara kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada veri girişi ve değerlendirme “Statistics Package for Social Sciences” (SPSS 20.0) İstatistiksel Bilgisayar Paket Programı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde verilerin ağırlıklı yüzde dağılımları, kategorik veriler için sayı ve yüzdelere, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak sunulmuştur. Gruplar arası farklılıklar ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan bağımsız iki grupta sürekli

değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

Daha sonra ilgili bağımlı değişkenin analizi için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik Regresyon analizi yapılırken SPSS paket programında “forward conditional” yöntemi seçilmiş, bağımsız değişkenin modelde kalması için 0.05 ve modelden çıkartılması için 0.10 yanılğı düzeyi kullanılmıştır. Veriler sunulurken sadece modelde kalan anlamlı değişkenler tablolaştırılmış, tabloda değişkenin adı, tahmini rölatif riski ve bu riskin %95 güven aralığına yer verilmiştir. Lojistik regresyon analizinin bulgularının sunulduğu tabloda anlamlılık düzeyi (p değeri) olduğu gibi verilmiştir. Analize alınan bağımlı ve bağımsız değişkenlerin listesi lojistik regresyon tablosu altında belirtilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Araştırma Grubunun Tanımlayıcı Bulguları

Çalışmaya katılanların 27'si (%27,8) erkek, 70'i (%72,2) kadın cinsiyettedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Araştırma Grubunun Cinsiyet Dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Erkek	27	27,8
	Kadın	70	72,2
	Toplam	97	100

Katılımcıların ortalama yaşının $57,85 \pm 12,13$ olduğu, $8,66 \pm 13,31$ paket/yıl sigara kullanımının olduğu ve BKİ ortalamalarının $26,17 \pm 3,74$ olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Araştırma Grubunun Yaş, Aktif Sigara Tüketimi, Beden Kitle İndeksi Özellikleri

n=97	Ortalama	SD	Minimum	Maximum
YAŞ	57,85	$\pm 12,13$	18	79
SİĞARA PY.	8,66	$\pm 13,31$	0	80
B.K.İ.	26,17	$\pm 3,74$	14,7	37,3

Çalışmaya alınan hastaların ortalama eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) (mm/saat) $19,49 \pm 12,60$, CRP (mg/dl) ortalamasının, $0,92 \pm 2,25$, hastalık süresi ortalamasının $9,23 \pm 5,82$, kortikosteroid uygulanma süre (ay) ve dozunun(mg) sırasıyla $3,16 \pm 5,31$, $557,63 \pm 931,38$ olduğu görülmüştür (tablo 4.3)

Tablo 4.3. Araştırma Grubunun Sedimentasyon, Crp, Hastalık Süresi, Kortikosteroid (KS) Dozu ve Süresi Özellikleri

SED.	19,49	$\pm 12,60$	2	60
CRP	0,92	$\pm 2,25$	0,008	20,000
HASTALIK SÜRE	9,23	$\pm 5,82$	1,0	27,0
KS SÜRE	3,16	$\pm 5,31$	0	36,0
KS DOZ	557,63	$\pm 931,38$	0	6480

Çalışmaya alınan hastaların inflamatuvar bağırsak hastalığı grubuna göre değerlendirildiğinde ülseratif kolit tanısı almış vaka sayısının 63 (%64.9), crohn hastalığı tanısı almış vaka sayısının 34 (%35.1) olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. ÜK ve Crohn Hastalığı Sayı ve Yüzdeleri

		n	%
Hastalık	Ülseratif kolit	63	64,9
	Crohn	34	35,1
	Toplam	97	100

Çalışmaya dahil edilen 97 hastanın DEXA sonuçlarına göre KMY normal olanların sayısının 13 (%13.4)-osteopeni olanların 44 (%45.4)-osteoporoz olanların 40 (%41.2) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. KMY Ölçümü Toplam Sayı ve Yüzdeleri

		n	%
DEXA sonucu	Normal	13	13,4
	Osteopeni	44	45,4
	Osteoporoz	40	41,2
	Toplam	97	100

Çalışmaya katılan hastaların fiziksel aktivite durumu incelendiğinde azalmış fiziksel aktivite durumunun 23 hastadan (%23.7) olduğu normal fiziksel aktiviteye sahip 74 (%76.3) hasta olduğu belirlenmiştir. (%76.3) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların Azalmış Fiziksel Aktivite Skorlamasına Göre Hareket Durumu ve Yüzdeleri

		n	%
Fiziksel Aktivite Durumu	Azalmış Fiziksel Aktivite	23	23,7
	Normal Fiziksel Aktivite	74	76,3
	Toplam	97	100

Çalışmaya katılan hastalardan ÜK olanlar için mayo skorlaması, CH olanlar için CDAİ skorlaması kullanılarak hastalık aktivasyonu derecesi belirlendi. Remisyonunda hasta sayısının 16 (%16.5) hafif şiddette hasta sayısının 49 (%50.5), orta şiddette hasta sayısının 27 (%27.8) şiddetli hasta sayısının 5 (%5.2) olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Hastalık Aktivasyonun Derecelendirilmesi

		N	%
Hastalık şiddeti	Remisyon	16	16,5
	Hafif	49	50,5
	Orta	27	27,8
	Şiddetli	5	5,2
	Toplam	97	100

4.2.Araştırma Grubunun Belirli Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Araştırma grubunun Ki-kare analizi sonuçları aşağıda verilmiştir.

Cinsiyete göre normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışmaya Katılan Hastaların Cinsiyetine Göre DEXA Sonucu Dağılımı

	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		Toplam		
Cinsiyet (n=97)	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Erkek	6	46,2	10	22,7	11	27,5	27	27,8	>0,05
Kadın	7	53,8	34	77,3	29	72,5	70	72,2	

Ülseratif kolit ve crohn hastalarında normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışmaya Katılan Hastaların ÜK ya da CH olmasına göre DEXA Durumu

	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		Toplam		
Hastalık(n=97)	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Ülseratif Kolit	8	61,5	31	70,5	24	60	63	64,9	>0.05
Crohn	5	38,5	13	59,5	16	40	34	35,1	

Ki-kare: 1,083 p: 0,582 *Sütun yüzdesi alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların DEXA sonucu osteoporoz olması ile azalmış fiziksel aktivite olma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.10).

Osteoporoz hastalığı olan katılımcıların azalmış fiziksel aktivitesi olma sıklığının (%52,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, normal fiziksel aktivitesi olma sıklığının (%47,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışmaya Katılan Hastaların Hareket Durumuna Göre DEXA Sonucu

	Normal		Osteopeni		Osteoporoz				
Fiziksel Aktivite Durumu (n=97)	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Normal Fiziksel Aktivite	12	92,3	43	97,7	19	47,5	74	76,3	P<0.001
Azalmış Fiziksel Aktivite**	1	7,7	1	2,3	21	52,5	23	23,7	

Ki-kare:31,351 P:0,000 *Sütun yüzdesi alınmıştır. **Farkı yaratan satır

Çalışmaya katılan hastaların DEXA sonucu osteoporoz olması ile inflamatuvar hastalığın aktivasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.11). Osteoporoz hastalığı olan katılımcıların orta/şiddetli hastalık olma sıklığının (%67,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, remisyon/hafif şiddetli hastalık olma sıklığının

(%32,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.001) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışmaya Katılan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Hastalığın Aktivasyon Derecesine Göre DEXA Sonucu

	Normal		Osteopeni		Osteoporoz		Toplam		
Hastalık derecesi(n=97)	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p
Remisyon/Hafif	13	100	39	88,6	13	32,5	65	67,0	P<0.001
Orta/Şiddetli**	0	0	5	1,4	27	67,5	32	33,0	

Ki-kare:37,358 P:0,000 *Sütun yüzdesi alınmıştır. **Farkı yaratan satır

Osteoporoz hastalığı olan katılımcıların yaş ortalamasının normal DEXA sonucu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Osteoporoz hastalığı olan katılımcılarla osteopenisi olan katılımcıların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışmaya Katılan Hastaların Yaş Dağılımına Göre DEXA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEXA sonucu	n	Ortalama±SS	x ²	F	p
Yaş	Normal	13	52,77±8,90	9,015	3,515	0,011
	Osteopeni	44	56,09±13,27			
	Osteoporoz*	40	61,43±10,89			

Dexa sonucu osteoporoz olan katılımcılarda, osteopeni olan ve normal DEXA sonucu olanlara göre sigara kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p<0.009) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Çalışmaya Katılan Hastaların Sigara Kullanım Durumuna Göre (paket/yıl) DEXA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEXA sonucu	n	Ortalama±SS	x²	F	P
Sigara	Normal	13	4,23±8,62	9,461	5,650	0,009
	Osteopeni	44	5,27±9,01			
	Osteoporoz*	40	13,83±16,65			

*farkı yaratan satır

Dexa sonucu ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çalışmaya katılan hastaların BKİ'ne göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması

	DEXA sonucu	n	Ortalama±SS	x²	F	P
B.K.İ.	Normal	13	26,80±4,09	1,622	0,225	>0,05
	Osteopeni	44	26,14±3,85			
	Osteoporoz	40	26,00±3,56			

DEXA sonucu osteoporoz hastalığı olan katılımcılarda DEXA sonucu normal olanlara göre sedimentasyon değeri istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p<0.011). DEXA sonucu osteoporoz hastalığı olan katılımcılar ile osteopenisi olan katılımcıların sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Çalışmaya Katılan Hastaların Sedimentasyon (mm/sa) Değerine Göre DEXA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEXA sonucu	n	Ortalama±SS	x²	F	P
SED.	Normal	13	14,08±11,25	9,002	4,220	0,011
	Osteopeni	44	17,36±12,24			
	Osteoporoz*	40	23,60±12,42			

*farkı yaratan satır

Dexa sonucu osteoporoz olanlarda normal olanlara göre crp düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.026$). Dexa sonucu osteoporoz olanlar ile osteopeni olanların crp düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Çalışmaya Katılan Hastaların CRP değerine (mg/dl) göre DEXA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEXA sonucu	N	Ortalama $\pm$ SS	χ^2	F	P
CRP	Normal	13	0,46 $\pm$ 0,44	7,287	0,397	0,026
	Osteopeni	44	0,90 $\pm$ 3,02			
	Osteoporoz*	40	1,10 $\pm$ 1,51			

Dexa sonucu ile hastalık süresi (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Çalışmaya Katılan Hastaların Hastalık Süresine (Yıl) Göre DEXA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEXA sonucu	N	Ortalama $\pm$ SS	χ^2	F	P
Hastalık Süresi (yıl)	Normal	13	10,15 $\pm$ 6,28	0,775	0,186	>0,05
	Osteopeni	44	9,05 $\pm$ 6,23			
	Osteoporoz	40	1,10 $\pm$ 1,51			

DEXA sonucu osteoporoz olanlarda osteopeni ve normal olanlara göre kortikosteroid kullanım süresi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Çalışmaya Katılan Hastaların Kortikosteroid Kullanım Süresine (Ay) Göre DEXA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEXA sonucu	N	Ortalama±SS	x ²	F	P
KS Süresi	Normal	13	1,15±3,36	16,173	4,543	<0.001
	Osteopeni	44	2,08±4,22			
	Osteoporoz*	40	5,00±6,34			

*farkı yaratan satır

DEXA Sonucu osteoporoz olanlarda osteopeni ve normal olanlara göre kullanılan kortikosteroid dozu (mg) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (p<0.001) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Çalışmaya katılan hastaların kullanılan kortikosteroid dozu (mg) göre DEXA sonuçlarının karşılaştırılması

	DEXA sonucu	n	Ortalama±SS	x ²	F	p
KS Dozu(mg)	Normal	13	207,69±605,28	16,307	5,121	<0.001
	Osteopeni	44	349,77±678,01			
	Osteoporoz*	40	900,00±1142,79			

*farkı yaratan satır

Araştırma grubunda inflamatuvar bağırsak hastalığında kemik kaybına yol açan prediktif faktörler Tablo 4.20’de yer almaktadır. Osteoporoz kortikosteroid kullanan grupta 5,04 kat (%95 Cl: 1,26 ±20,11), crp düzeyi ≥0,5mg olan grupta 5,79 kat (%95 Cl: 1,25±26,78) daha fazla görülmektedir. Osteoporoz azalmış fiziksel aktivitesi olan grupta normal fiziksel aktivitesi olanlara göre 29,39 kat (%95 Cl: 3,76±229,58) daha yüksek bulunmuştur. Osteoporoz hastalık derecesi orta/ağır olanlarda 12,75 kat (%95 Cl: 2,91±55,80), sigara kullananlarda 1,42 kat (%9 Cl: 1,15±7,68) daha yüksektir.

Tablo 4.20. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kemik Kaybına Yol Açan Prediktif Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

Kemik kaybı ile ilişkili faktörler*	OR**	%95CI***	P
KS kullanma durumu			
KS kullanmayan ^a	5,04	1,26 ±20,11	0,02
KS kullanan			
CRP düzeyi			
<0,5mg ^a	5,79	1,25±26,78	0,025
≥0,5mg			
Hareket durumu			
Hareketsiz	29,39	3,76±229,58	0,01
Hareketli ^a			
Hastalık derecesi			
Hafif/Remisyon ^a	12,75	2,91±55,80	0,01
Orta/Şiddetli			
Sigara kullanma durumu			
Sigara kullanmayan ^a	1,42	1,15±7,68	0,04
Sigara kullanan			

*Analize dahil edilen değişkenler şunlardır: Bağımlı değişken DEXA sonucu “normal/osteopeni ve osteoproz” Bağımsız değişkenler; yaş, kortikosteroid kullanma durumu, crp düzeyi, hareket durumu, hastalık derecesi, sigara kullanma durumu, beden kitle indeksi. **OR: Odds Ratio

***%95CI: Güven Aralığı ^aReferans kategori

5.TARTIŞMA

Osteoporoz azalmış kemik kütlesi ve kemik mikro-mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilme potansiyelinde artış ile seyreden bir iskelet sistemi hastalığıdır (72,74). İnflamatuvar bağırsak hastalığında osteoporozun nasıl geliştiğinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. OPG-RANK-RANKL sistemi inflamasyon sonucu oluşan kemik kaybında ana rolü oynar (75). Öte yandan çeşitli faktörler kemik üretimini etkileyebilir, yıkımını hızlandırabilir. Yaş,İBH tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, azalmış fiziksel aktivitenin olması, hastalık aktivasyonu ve bununla ilişkili olarak infamasyonun tetiklediği kemik rezorbsiyonu (IL-1,IL-6,TNF- α),kalsiyum ve magnezyum malabsorbsiyonu, D vitamini eksikliği, diyetle kalsiyum alımının laktoz intoleransına bağlı olarak azalmış olması, serum albümin seviyelerinde düşme, ileal fonksiyon bozukluğu, hastalığın uyardığı hipogonadizm, menapoz, düşük kitle indeksi gibi özel durumlar da söz konusudur (72). Klasik olarak osteoporoz tanısı için post-menapozal kadınlar kullanılmış olsa da İBH’da osteoporoz tanısını vakalar pik kemik yaşına erişmeden alabilir. Klinik veriler epidemiyoloji saha çalışmalarından ziyade 3.basamak merkezlerin verilerinden elde edilmiştir. Osteoporoz ve osteopeni İBH’lı hastaların yaklaşık %23-59’da görülmektedir. Bernstein ve ark. tarafından Kanada popülasyonunda yapılan bir çalışmada İBH’da kırık riski normal popülasyona göre %40 artmıştır (79). Birleşik Krallık ve Hollanda’da yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (80,81). Sonuç olarak İBH olgularında kendi cins ve yaş gruplarına göre orta derecede kemik yoğunluğunda azalma saptanmıştır (76,77). İBH seyrinde ortaya çıkan osteoporozun özgün taraflarına yönelik incelemede kuzey ülkelerinde daha sık ve daha ağır tablolar ortaya çıkarken güney ülkelerinde belki de güneş ışığına yeteri düzeyde maruz kalınması nedenli olgular daha hafiftir.

Araştırmamızda 18 yaşından büyük 97 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ancak literatürde olguların 18 yaşından düşük olmasının kemik kitlesinde daha fazla azalmaya yol açacağına dair veriler de mevcuttur (78). Bernstein ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ÜK ve CH olan bireylerde osteopeni ve osteoporoz gelişimi açısından fark bulunmamıştır (74). Benzer şekilde

çalışmamızda ülseratif kolit ve crohn hastalarında normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bernstein ve arkadaşlarına göre yine osteoporoz gelişiminde cinsiyet farklılığı saptanmamıştır (74). Yine çalışmamızda cinsiyete göre normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vestergaard ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalık aktivitesinin osteoporoz gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Ancak bazı çalışmalarda hastalık aktivitesi ile osteoporoz arasında ilişki saptanmamıştır (82,83). Çalışmamıza katılan hastaların DEXA sonucu osteoporoz olması ile inflamatuvar hastalığın aktivasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Osteoporoz hastalığı olan katılımcıların orta/şiddetli hastalık olma sıklığının (%67,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, remisyon/hafif şiddetli hastalık olma sıklığının (%32,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Literatürde azalmış fiziksel aktivitenin osteoporoza yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir (72). Çalışmamıza katılan hastaların DEXA sonucu osteoporoz olması ile azalmış fiziksel aktivite olma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Osteoporoz hastalığı olan katılımcıların azalmış fiziksel aktivitesi olma sıklığının (%52,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, normal fiziksel aktivitesi olma sıklığının (%47,5) diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Kanis ve ark. (84), Cummings ve ark. (85), Farmer ve ark. (86) tarafından yapılan çalışmalarda benzer şekilde yaş artışının osteoporoz için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda osteoporoz hastalığı olan katılımcıların yaş ortalamasının normal DEXA sonucu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.011$). Osteoporoz hastalığı olan katılımcılarla osteopenisi olan katılımcıların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Al-Bashaireh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada halen sigara içiyor olmanın ve sigara tüketim süresinin osteoporoz gelişiminde risk faktörü olduğu belirtilmiştir (87). Çalışmamızda DEXA sonucu osteoporoz olan katılımcılarda, osteopeni olan ve normal DEXA sonucu olanlara göre sigara kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.009$).

Ensrud ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışmada düşük BKİ'ne sahip olan bireylerde daha yüksek oranda osteoporoz geliştiği belirtilmiştir. (88,89). Sigara içenlerde nikotin iştah baskılayıcı etkisinde dolayı sigara içmeyenlere kıyasla daha düşük BKİ mevcuttur (90). Cusano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük BKİ'ne sahip bireylerin genelde sigara tükettiği belirtilmiş ve bu nedenle osteoporoz üzerine düşük BKİ etkisi net olarak anlaşılamamıştır (91). Çalışmamızda DEXA sonucu ile BMİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Cauley ve ark. ile Clowes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sistemik inflamasyonun arttığını gösteren kanıtların yeni kemik oluşumunu azaltıp kemik rezorbsiyonunu arttırdığı yönündedir (92,93). Çalışmamızda DEXA sonucu osteoporoz hastalığı olan katılımcılarda DEXA sonucu normal olanlara göre sedimentasyon değeri istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.011$). DEXA sonucu osteoporoz hastalığı olan katılımcılar ile osteopenisi olan katılımcıların sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. DEXA sonucu osteoporoz olanlarda normal olanlara göre crp düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.026$) DEXA sonucu osteoporoz olanlar ile osteopeni olanların crp düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Silvennoinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma kortikosteroid kullanım süresi ve dozunun kemik kaybı gelişmesi ile korele olduğu gösterilmiştir (94). Targownik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış bireylerin %50'sinin tanı anından itibaren ilk 5 yıl içinde glukortikoid kullandığı yine hastaların %20'sinin 1 yıllık periyotta en az 3 gr prednizon kullandığını göstermiştir (95). Çalışmada DEXA sonucu osteoporoz olanlarda osteopeni ve normal olanlara göre kortikosteroid kullanım süresi anlamlı olarak

daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Araştırmada DEXA sonucu osteoporoz olanlarda osteopeni ve normal olanlara göre kullanılan kortikosteroid dozu (mg) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Araştırma grubunda inflamatuvar bağırsak hastalığında kemik kaybına yol açan prediktif faktörler Tablo 4.20’de yer almaktadır. Osteoporoz kortikosteroid kullanan grupta 5,04 kat (%95 Cl: 1,26 ±20,11), crp düzeyi $\geq 0,5$ mg olan grupta 5,79 kat (%95 Cl: 1,25±26,78) daha fazla görülmektedir. Osteoporoz azalmış fiziksel aktivitesi olan grupta normal fiziksel aktivitesi olanlara göre 29,39 kat (%95 Cl: 3,76±229,58) daha yüksek bulunmuştur. Osteoporoz hastalık derecesi orta/ağır olanlarda 12,75 kat (%95 Cl: 2,91±55,80), sigara kullananlarda 1,42 kat (%9 Cl: 1,15±7,68) daha yüksektir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı gastrointestinal kanalın kronik ve tekrarlayıcı patolojileri olup ekstraintestinal bulgulara da sebep olur. Sistemik inflamasyon süreci, kullanılan ilaçlar, gastrointestinal fizyolojinin bozulması gibi durumlar diğer manifestasyonlara katkıda bulunur. İBH sırasında kemik hastalıkları dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü ciddi kalça kırıkları sonrasında daha önce kendi başına yürüyebilenler, kırıktan 1 yıl sonra yürüyemeyebilirler. Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2 yıl içinde %12-20’dir (5). Erkeklerde mortalite oranları 2 kat fazladır, hayatta kalanların %50’si bağımsız yaşama döneemezler ve birçoğu uzun süreli bakıma muhtaç olurlar (6). Kırıklar, yaşlılarda daha sıktır ve daha ciddi sağlık sorunlar yaratır. Yaşlılarda femoral kırıklar 1 yıl içinde %15-20 oranında ölümlere neden olur ve hastaların %50’si başkalarına bağımlı hale gelirler. Her kırık, diğer bölgelerde de olabilecek yeni kırıkların habercisidir. Multipl kırıklar yaşam kalitesini bozar ve mortaliteyi artırır (7).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında aktive makrofaj-monositler ve T lenfositlerden salınan IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler RANK-RANKL-OPG sistemini etkilemekte ve sonuçta osteoklastik aktivite artışına neden olmaktadır. Aslında bu hastalarda göreceli bir OPG artışı mevcuttur ancak bu osteoklastik aktiviteyi dengeleyememektedir. Yine sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, yaş, hastalık aktivasyonu, kortikosteroid kullanım süresi ve dozu gibi pek çok faktör İBH’da kemik kaybını etkileyen prediktif faktörler olarak karşımıza

çıkılmaktadır. İBH mortalite oranını minimum etkiler ve İBH tanısı almış hastalar yaşlılık çağına erişebildiğinden yaşla beraber osteoporoz ve fraktür riski artar. Klinisyenler İBH tanısı almış bireylerde osteoporoz için bağımlı-bağımsız değişkenler varlığında uyanık olmalıdır.

Bu çalışmanın bazı avantajları-dezavantajları mevcuttur. Araştırmanın tek merkezde yapılması, son 5 yılda DEXA çekilmiş tüm İBH olgularına erişebilmesi ve dosya tamamlanmasında bazen yüz yüze bazende telefonla eksik bilgilerin tamamlanılması, İBH hastalarının uzun dönem takiplerinin merkezimizde yapılıyor olması ve klinik gidişlerinin iyi biliniyor olması güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmanın kısıtlı yönlerine baktığımızda retrospektif olması bazen DEXA sonuçları gibi verilere ulaşmada yaşanan zorluklar olması, hipogonadizm-düşük kalsiyum-D vitamini alımı diyetle kalsiyum alımının laktoz intoleransına bağlı azalması-bağırsak rezeksiyonunun İBH'da osteoporoz üzerine etkisi vertebral ya da kalça osteoporozu şeklinde osteoporoz bölgesinin belirtilmesi gibi literatürde İBH tanısıdna osteoporoza neden olabilecek faktörlerin dahil edilmemesi olarak sayılabilir.

Çalışmamızda son 5 yılda 97 hasta incelenmiş olup literatürdeki hasta popülasyonları ile süre ve vaka sayısı bakımından benzer özellikleri taşıdığı görülmektedir. Yine de hem inflamatuvar bağırsak hastalığında osteoporozun patogenezinin net anlaşılabilmesi, İBH'da kemik kaybını etkileyebilecek prediktif faktörlerinin tamamının ortaya konulması ve yine bu hasta popülasyonunda tedavinin net olarak belirlenmesi ve takip algoritması oluşturulabilmesi için daha geniş sürelerde daha çok hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

6.SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.4 milyon Avrupa kıtasında yaklaşık 2.2 milyon insanı etkilediği tahmin edilen bir hastalık grubudur. İBH intestinal tutulumun yanı sıra ekstra-intestinal manifestasyonlarla da seyredebilir. Bu ekstra-intestinal tutulumlardan biri de osteoporozdur. İBH'da toplam kırık riski normal popülasyona göre artmıştır. Osteoporoz konusunda mevcut bilgilerimiz genellikle post-menapozol kadınlarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Biz bu çalışmamızda İBH'da osteoporozun özgün yanlarını irdelemeye çalıştık. İBH'ta osteoporoz tanısında hala DEXA yöntemi güncel olarak yerini korumaktadır.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı-Gastroenteroloji Bilim Dalında Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen inflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgulardan herhangi bir döneminde Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü yapılmış 97 hasta belirlendi.

Kemik kaybına neden olabilecek prediktif faktörleri araştırdığımızda hastalığın şiddeti, azalmış fiziksel aktivitenin varlığı, hastanın yaşı, aktif sigara içicisi olmak ve sigara kullanım süresi, akut faz reaktan seviyesi, sürekli inflamatuvar aktivite nedeniyle kullanılan kortikosteroid süresi ve toplam dozu gibi prediktif faktörlerin kemik kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olduğu saptandı. Araştırmamızda İBH alt grubu olan ülseratif kolit veya crohn hastalığı olma durumu ile normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Araştırmamızda BKİ, toplam hastalık süresi, cinsiyete göre de normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lojistik Regresyon analizinde görüldüğü üzere osteoporoz kortikosteroid kullanan grupta 5,04 kat, crp düzeyi $\geq 0,5$ mg olan grupta 5,79 kat daha fazla görülmektedir. Osteoporoz azalmış fiziksel aktivitesi olan grupta normal fiziksel aktivitesi olanlara göre 29,39 kat daha yüksek bulunmuştur. Osteoporoz hastalık derecesi hafif/remisyon olanlarda 12,75 kat sigara kullananlarda 1,42 kat daha yüksektir.

7.ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kemik Kaybına Yol Açan Prediktif

Faktörler

İBH, gastrointestinal kanalın kronik tekrarlayıcı inflamatuvar patolojileri olup intestinal tutulumun yanı sıra ekstra-intestinal manifestasyonlarla da seyreden sistemik hastalıklardır. Ekstra-intestinal ya da komplikasyon olarak adlandırılan bulgular kimi zaman ilk bulgu ya da şikayet olurken kimi zaman da altta yatan intestinal bozukluktan daha ciddi oranda morbiditeye neden olurlar. İBH’da ki sorunlardan biri de kemik mineral hastalıkları olan osteoporoz ve osteomalazidir. Osteoporoz daha sık olarak görülmektedir. Bu çalışmanın amacı İBH’da kemik kaybına yol açan prediktif faktörleri ve İBH’da osteoporoz sıklığını ortaya koymaktır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı-Gastroenteroloji Bilim Dalında Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen inflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgulardan herhangi bir döneminde kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış 97 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil etme kriterlerini karşılayan (18 yaşından büyük olmak, belirtilen tarihler arasında kemik mineral yoğunluğunun ölçülmüş olması ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısının olması) tüm hastaların verileri analizlerle çalışmaya alındı. KMY ölçümünde DEXA yöntemi WHO ve ECCO önerilerine göre değerlendirilerek normal, osteopeni, osteoporoz olarak 3 bağımlı değişken grubu oluşturuldu.

İBH alt grubu olan ÜK ve CH olma durumu, yaşı, hastanın cinsiyeti, aktif sigara tüketimi olup olmadığı, hastanın azalmış fiziksel aktivitesinin olup olmadığı, hastalık aktivasyon skoru, kortikosteroid (mg) uygulanma süresi(ay) ve dozu (mg), akut faz reaktan seviyeleri ESH (mm/saat), CRP (mg/dl) bağımsız değişkenler olarak çalışmaya alındı.

Araştırmada veri girişi ve değerlendirme “Statistics Package for Social Sciences” (SPSS 20.0) İstatistiksel Bilgisayar Paket Programı kullanılarak yapılmıştır. Yapılan analizlerde grupların karşılaştırılması ki kare-man whitney u

ve krusker walls testleri ile çoklu karşılaştırma lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır. Analizlerden elde edilen p değeri 0.05'ten küçük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmaya katılanların 27'si (%27,8) erkek, 70'i (%72,2) kadın cinsiyettedir. Çalışmaya alınan hastaların inflamatuvar bağırsak hastalığı grubuna göre değerlendirildiğinde ülseratif kolit tanısı almış vaka sayısının 63 (%64.9), Crohn Hastalığı tanısı almış vaka sayısının 34 (%35.1) olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 97 hastanın DEXA sonuçlarına göre KMY normal olanların sayısının 13 (%13.4)-osteopeni olanların 44 (%45.4)-osteoporoz olanların 40 (%41.2) olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda ülseratif kolit ve crohn hastalarında normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyete göre normal kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların DEXA sonucu osteoporoz olması ile inflamatuvar hastalığın aktivasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Osteoporoz hastalığı olan katılımcıların yaş ortalamasının normal DEXA sonucu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.011$). DEXA sonucu osteoporoz olan katılımcılarda, osteopeni olan ve normal DEXA sonucu olanlara göre sigara kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.009$). DEXA sonucu ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). DEXA sonucu osteoporoz hastalığı olan katılımcılarda DEXA sonucu normal olanlara göre sedimentasyon değeri ($p=0.011$), crp düzeyi ($p=0.026$) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada DEXA sonucu osteoporoz olanlarda osteopeni ve normal olanlara göre kortikosteroid kullanım süresi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Araştırmada DEXA sonucu osteoporoz olanlarda osteopeni ve normal olanlara göre kullanılan kortikosteroid dozu (mg) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Osteoporoz kortikosteroid kullanan grupta 5,04 kat, crp düzeyi $\geq 0,5$ mg olan grupta 5,79 kat daha fazla görülmektedir. Osteoporoz azalmış fiziksel aktivitesi olan grupta normal fiziksel aktivitesi olanlara göre 29,39 kat daha

yüksek bulunmuştur. Osteoporoz hastalık derecesi orta/ağır hastalık olanlarda 12,75 kat sigara kullananlarda 1,42 kat daha yüksektir.

Sonuç olarak çalışmamızda İBH komplikasyonu olarak gelişebilen osteoporoza etki eden prediktif faktörler ortaya konmuştur. İBH’da osteoporoz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu açıdan riskli hastalarda uygun yöntemle osteoporozun tanımlanması, osteoporoza etki edecek prediktif faktörlerin tanımlanması, düzeltilebilir-önlenebilir prediktif faktörlerin minumuma indirgenmesi gerekmekte ve bu hastalar osteoporoz için uygun tedavi algoritmaları ile tedavi edilmelidir.



8.ABSTRACT

Predictive Factors Causing Bone Loss in Inflammatory Bowel Disease

Inflammatory bowel disease is a chronic recurrent inflammatory pathology of the gastrointestinal tract, which is associated with intestinal involvement and extra-intestinal manifestations. Extra-intestinal findings (also called complication) may sometimes be the first sign or complaint, but sometimes cause more severe morbidity than the underlying intestinal disorder. One of the problems in inflammatory bowel disease is bone mineral disease, osteoporosis and osteomalacia. Osteoporosis is more common than osteomalacia. The aim of this study was to determine the predictive factors leading to bone loss in inflammatory bowel disease and the prevalence of osteoporosis in inflammatory bowel disease. A total of 97 patients who had bone mineral density measurement at any time were included in the study, January 2014 to December 2018, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine-Gastroenterology. The data of all patients who met the inclusion criteria (age 18, measured bone mineral density and diagnosed as inflammatory bowel disease) were included in the study. In the measurement of bone mineral density, DEXA method was evaluated according to WHO and ECCO recommendations and 3 dependent variable groups were formed as normal, osteopenia and osteoporosis. Inflammatory bowel disease subgroup of ulcerative colitis and crohn's disease status, age, patient's gender, whether active smoking consumption, patient's decreased physical activity, disease activation score, duration of corticosteroid (mg) and dose (mg), acute phase reactant ESR (mm / hr), CRP (mg / dl) were studied as independent variables.

In the study, data entry and evaluation was done by using Statistical Computer Package Program (SPSS 20.0). The comparison of the groups in the structured analyzes compare with the chi square, the man whitney u and the krusker walls. P value obtained from the analyzes was considered as statistically significant since it was less than 0.05. 27 (27.8%) of the patients were male and 70 (72.2%) were female. When the patients included in the study were evaluated

according to the Inflammatory Bowel Disease group, the number of cases diagnosed as ulcerative colitis was 63 (64.9%) and the number of cases diagnosed as Crohn's disease was 34 (35.1%). According to DEXA results of 97 patients included in the study, 13 (13.4%) patients with normal bone mineral density and 44 (45.4%) with osteopenia and 40 (41.2%) with osteoporosis were determined.

In our study, no statistically significant difference was found between ulcerative colitis and crohn's disease in terms of normal bone density, osteopenia and osteoporosis ($p > 0.05$). According to gender, there was no statistically significant difference according to normal bone density, osteopenia and osteoporosis ($p > 0.05$). A statistically significant relationship was found between osteoporosis and the degree of activation of inflammatory disease ($p < 0.001$). The mean age of the participants with osteoporosis was found to be significantly higher than the patients with normal DEXA ($p = 0.011$). Participants with osteoporosis as a result of DEXA, the duration of smoking was found to be statistically higher than those with osteopenia and normal DEXA results ($p = 0.009$). There was no statistically significant relationship between DEXA and body mass index ($p > 0.05$). According to the DEXA results, the sedimentation value ($p = 0.011$) and the crp level ($p = 0.026$) were found to be significantly higher in patients with osteoporosis than those with normal DEXA. In the study, osteopenia was found to be significantly higher in patients with osteoporosis than DEXA and the duration of corticosteroid use was significantly higher than normal ones ($p < 0.001$). The participants who had osteoporosis as a result of DEXA were found to have statistically higher corticosteroid dose (mg) than osteopenia and normal DEXA results ($p < 0.001$).

Osteoporosis was found to be 5.04 times higher in the corticosteroid group and 5.79 times higher in the group with crp level ≥ 0.5 mg. Osteoporosis is 29.39 times higher in patients with reduced physical activity than those with normal physical activity. The degree of osteoporosis disease is 12.75 times higher in patients with moderate / severe disease, 1.42 times higher in smokers.

In conclusion, the predictive factors affecting osteoporosis which may develop as a complication of in inflammatory bowel disease have been demonstrated in our study. Osteoporosis is an important cause of morbidity and

mortality in IBD. To define the osteoporosis with the appropriate method in the risky patients and to define the predictive factors that will affect osteoporosis, should be reduced to a minimum, correctable-preventable predictive factors and these patients should be treated with appropriate treatment algorithms for osteoporosis.



9.KAYNAKLAR

1. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int.* 1992 Nov;2(6):285-9.
3. Tuzun S, Eskiurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3) :949-55.
4. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures *Osteoporos Int* 2007; 18:721–732.
5. Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM and Amin S. Long – term mortality following fractures at different skeletal sites: a population – based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 214 (5): 1689-96.
6. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726–1733.
7. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA et al Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513–521.
8. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1995; 10:466–473.
9. Suda T, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.* 1999; 20:345–357.
10. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption — a hypothesis [letter] *Calcif. Tissue Int.* 1982; 34:311.

11. Weitzmann MN, et al. T cell activation induces human osteoclast formation via receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-dependent and -independent mechanisms. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16:328–337.
12. Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J. Mol. Med.* 2005; 83:170–179.
13. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1995; 10:466–473.
14. Eriksen EF, et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J. Bone Miner. Res.* 1990;5:311–319.
15. Lau EM, et al. Osteoporosis and transforming growth factor-beta-1 gene polymorphism in Chinese men and women. *J. Bone Miner. Metab.* 2004;22: 148–152.
16. Kim JG, Roh KR, Lee JY. The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal women in Korea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186:345–350.
17. Styrkarsdottir U, et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol.* 2003; 1: E69.
18. Mehls O, Himmele R, Homme M, Kiepe D, Klaus G. The interaction of glucocorticoids with the growth hormone-insulin-like growth factor axis and its effects on growth plate chondrocytes and bone cells. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001;14(Suppl. 6):1475–1482.
19. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology.* 1970;86:1436–1440.
20. Raisz LG, et al. Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism. *J. Clin. Invest.* 1975; 56:408–413.

21. Pilbeam, C.C., Harrison, J.R., and Raisz, L.G. 2002. Prostaglandins and bone metabolism. In Principles of bone biology. J.P. Bilezikian, L.G. Raisz, and G.A. Rodan, editors. Academic Press. San Diego, California, USA. 979–994.
22. Taskiran PN, Albagha OM, Masson CB, Reid DM, Ralston SH. Association between TNFRSF1B polymorphisms and bone mineral density, bone loss and fracture. *Osteoporos. Int.* 2004; 15:903–908.
23. Ferrari SL, et al. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19:552–559.
24. Raisz LG. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am. J. Med.* 2001;110(Suppl. 3A):43S–45S.
25. Carbone LD, et al. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18:1795–1802.
26. Bakker AD, et al. Additive effects of estrogen and mechanical stress on nitric oxide and prostaglandin E (2) production by bone cells from osteoporotic donors. *Osteoporos. Int.* 2004; 16:983–989.
27. Chow JW, Fox SW, Lean JM, Chambers TJ. Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13:1039–1044.
28. Wang FS, et al. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2004; 145:2148–2156.
29. Jamal SA, Cummings SR, Hawker GA. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19:1512–1517.

30. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007; 18:1033-1046.
31. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008.
32. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802.
33. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
34. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, *Endocrine Practice* Vol 16 Suppl 3, 2010.
35. Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; 7:633.
36. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286:2815.
37. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353:164–171.
38. Benito M, et al. Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88:1497–1502.
39. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 207.

40. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian J.P, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(4): 144-9.
41. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:595–603.
42. Anderson GL, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291:1701–1712.
43. Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.* 2002; 23:570–578.
44. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:1897–1899.
45. Meunier PJ, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:459–468
46. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. *Gut.* 1994 May; 35(5):696-700.
47. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al: Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-1023.
48. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA et al: Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:13780-13785
49. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1987 Nov; 93: 919-24.
50. Scott MG, Nahm MH, Macke K, et al: Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. *Clin Exp Immunol* 1986 Oct; 66(1):209-15.
51. Snook JA, DE Silva HJ, Jewell DP The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 72:835-840.

52. K M Das, A Dasgupta, A Mandal, et al: Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenetic mechanism for ulcerative colitis. *J Immunol* March 15, 1993, 150 (6) 2487-2493;
53. Seibold F, Slametschka D, Gregor M, et al: Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994 Aug; 107(2):532-6.
54. Shanahan F: Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: are they important? *Gastroenterology*. 1994 Aug; 107(2): 586-9.
55. Vasiliasukas EA, Kam LY, Karp LC, et al: Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000; 47:487–496.
56. Shih DQ, Targan SR: Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008 Jan 21; 14(3) :390-400.
57. Meuret G, Bitzi A, Hammer B: Macrophage turnover in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1978 Mar; 74(3):501-3.
58. Kronenberg M, Gapin L. The unconventional lifestyle of NKT cells. . *Nat Rev Immunol*. 2002 Aug;2(8): 557-68.
59. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004 May; 113(10): 1490-7.
60. De Nitto D, Sarra M, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-21 triggers effector cell responses in the gut. *World J Gastroenterol*. 2010 Aug 7; 16(29): 3638-41.
61. Palmer MT, Weaver CT. Immunology: narcissistic helpers. *Nature*. 2007 Jul 26; 448(7152): 416-8.
62. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004 Jul;3(5):394-400.

63. Berg DJ, Zhang J, , Ismail HF. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1527-42.
64. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Jan; 124(1):40-6.
65. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*. 2001 Jun 16; 357(9272):1925-8.
66. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31; 411(6837):603-6.
67. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol*. 2006 Oct 1;164(7):615-23
68. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jan;43(1):51-7.
69. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Jun; 18(2):157-62.
70. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625-9.
71. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar; 70(3):439-44.
72. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med*. 2004 Dec;95(6):469-80.

73. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003 Mar; 124(3):791-4.
74. Bernstein, C. N. (2002). Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 18(4), 428–434.
75. Moschen AR; The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*. 2005 Apr;54(4):479-87.
76. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124:795-841.
77. Van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skelatal morbidity in inflammatory disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 243:59-64.
78. Schoon EJ, van Nunen AB, Wounter RS, et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: Prevalance in a Dutch population - based cohort. *Scand J Gastroenterol* 2000; 232: 43-7
79. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133:795–799.
80. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125:1591–1597.
81. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004; 53:251–255.
82. Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug;16(8):1519–27

83. Targownik LE, Leslie WD, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, et al. Longitudinal change in bone mineral density in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Calcif Tissue Int*. 2012 Nov;91(5): 356–63.
84. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375–382.
85. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767–773.
86. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984; 74:1374–1380.
87. Al-Bashaireh, A. M., Haddad, L. G., Weaver, M., Chengguo, X., Kelly, D. L., & Yoon, S. (2018). The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *Journal of Osteoporosis*, 2018, 1–17.
88. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:857–863.
89. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997; 103:274–280.
90. Y. S. Mineur, A. Abizaid, Y. Rao et al., “Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons,” *Science*, vol. 332, no. 6035, pp. 1330–1332, 2011.
91. N. E. Cusano, “Skeletal Effects of Smoking,” *Current Osteoporosis Reports*, vol. 13, no. 5, pp. 302–309, 2015
92. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1088–1095.

93. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immun Rev* 2005; 208:207–227
94. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:71–76.
95. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. Prescription drug use in IBD: a population based study. *Gastroenterology* 2011; 140 (5S1) : S778– S779.

10.EKLER

EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Bülent YILDIRIM
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kemik Kaybına Yol Açan Prediktif Faktörler
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 95	Tarih: 06.02.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARÇIL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DEĞİRSUN
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (İzinli)

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye