



Tıp Fakóltesi

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA OSTEOPENİ
İLE OSTEOPOROZ SIKLIĞININ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

**DR. HACER ŞAHİKA YILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2020



Tıp Fakültesi

**T.C MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA OSTEOPENİ
İLE OSTEOPOROZ SIKLIĞININ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

**DR. HACER ŞAHİKA YILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YEŞİM ÖZEN ALAHDAB**

İSTANBUL, 2020

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana her daim yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Yeşim ÖZEN ALAHDAB'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Prof. Dr. Rafi Haner DİRESKENELİ olmak üzere İç Hastalıkları ABD'deki tüm hocalarıma teşekkür ediyor ve saygılarımı sunuyorum.

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, güzel paylaşımlarımın olduğu başta Dr. Hülya KARADAĞ, Dr. Hülya ARSLAN olmak üzere İç Hastalıkları ailesindeki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Bu çalışma süreci ve asistanlık dönemim boyunca her daim yanımda, her zorluk anımda destek olan ve birlikte bu süreci paylaşmaktan mutluluk duyduğum değerli kardeşim Dr. Feyza Nur YÜCEL'e teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi asistanlık sürecimde de manevi destek, gayret ve duası ile fedakarlıktan çekinmeyerek her zaman yanımda olan kıymetli Annem Melek YILDIZ ve varlığı ile güven veren kardeşim Yunus YILDIZ'a teşekkür ediyorum.

Hacer Şahika YILDIZ

Haziran 2020

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) kronik, immün aracılı barsak hastalığıdır. İBH hastalarında hastalık sürecinde ekstraintestinal bulgularla karşılaşılabilir. Metabolik kemik hastalıkları da bunlardan biridir. İBH’da düşük kemik yoğunluğunu açıklayacak birçok faktör üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda İBH’da osteopeni ile osteoporoz (OP) sıklığı ve ilişkili olabilecek demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak İBH tanısı alan hastalar incelendi. İBH tanılı, Dual-enerjili X-ray absorbsiyometri (DXA) ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapılmış olan 141 hasta çalışmaya dahil edildi. İBH’da osteopeni ile OP sıklığı ve ilişkili olabilecek faktörler sürekli değişkenlerde Mann-Whitney-u, T testi, ANOVA, Kruskal-Wallis; kategorik değişkenlerde Ki kare analizi ile incelendi. Tüm analizlerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 141 İBH tanılı hastanın 67’sinde (%47,5) Crohn Hastalığı (CH), 68’inde (%48,2) Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı mevcuttu. Tüm İBH hastalarının 61’inde (%43,3) osteopeni, 14’ünde (%9,9) osteoporoz mevcuttu. Femur boynu KMY ortalamaları kadın, postmenopozal, vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan, sigara içmeyen, cerrahi öyküsü olan, biyolojik ajan kullanan hastalarda anlamlı düzeyde düşük saptandı. Ayrıca CH olanlarda da femur boynu KMY ortalamaları daha düşüktü. Hastaların glukokortikoid kullanımı, hastalık tutulum yeri ve aktivasyonu ile osteopeni/OP arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak kadın cinsiyet, postmenopozal durum, ileum rezeksiyonu olan hastalarda OP daha sık görülürken, cerrahi öyküsü olanlarda osteopeni ve OP daha sık görüldü. OP’si olan grubun inflamasyon göstergeleri daha yüksek bulundu. İBH’da genel risk faktörlerine ek olarak hastalık ilişkili faktörlerin de osteopeni/OP’ye sebep olabileceği gözlemlendi. İBH’da osteopeni/OP risk faktörlerine yönelik daha kapsamlı bilgi sahibi olmak için daha çok hasta ile prospektif takipli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, osteopeni, osteoporoz, femur boynu kemik mineral yoğunluğu, L1-L4 lomber kemik mineral yoğunluğu

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Background and Aim: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, immune-mediated bowel disease. Patients with IBD may experience extraintestinal symptoms during the disease process. Metabolic bone diseases are one of them. Many factors explain low bone density in IBD. In our study, we aimed to examine the frequency of osteopenia and osteoporosis (OP) in IBD and the demographic, clinical, and laboratory characteristics that may be associated.

Methods: In our study, patients diagnosed with IBD clinically, endoscopically and histopathologically were evaluated. One hundred forty-one patients diagnosed with IBD and who had bone mineral density (BMD) measurement with Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) were included in the study. The frequency of OP and the factors that may be associated with osteopenia in IBD were examined by Mann-Whitney-u, T-test, ANOVA, Kruskal-Wallis in continuous variables; Chi-square analysis in categorical variables. $p < 0.05$ was considered significant in all analyses.

Results: Of the 141 patients diagnosed with IBD, 67 (47.5%) were diagnosed with Crohn's Disease (CH), and 68 (48.2%) were diagnosed with Ulcerative Colitis (UC). 61 (43.3%) of all IBD patients had osteopenia, and 14 (9.9%) had osteoporosis. Femoral neck BMD averages were significantly lower in women, postmenopausal status, patients with low body mass index (BMI), non-smokers, those with history of surgery, and patients using biological agents. Femoral neck BMD averages were also low in CH patients. There was no correlation between glucocorticoid use, location of disease involvement, and disease activation and osteopenia/OP.

Conclusion: OP was more common in patients with female sex, postmenopausal status, and ileum resection, while osteopenia and OP were more common in those with history of surgery. The group with OP is found to have higher levels of inflammatory markers. In addition to the general risk factors in IBD, it is observed that disease-related factors may cause osteopenia/OP. In addition to common risk factors, IBD related risk factors were observed to cause osteopenia/OP. In order to have a more

comprehensive idea about osteopenia/OP risk factors in IBD, further studies with higher number of patients and prospective follow-up are required.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, osteopenia, osteoporosis, femoral neck bone mineral density, L1-L4 lumbar bone mineral density



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iii
KISALTMALAR.....	vii
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji ve patogenez.....	3
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Patoloji	7
2.1.6. Klinik	8
2.1.7. Tanı	9
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	11
2.1.9. Tedavi	13
2.1.10. Komplikasyonlar.....	14
2.1.11. Ekstraintestinal Tutulumlar	15
2.2. Osteoporoz	18

2.3.	İBH ve OP	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.	Hasta Seçimi.....	25
3.2.	Veri Toplama.....	26
3.3.	Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü.....	27
3.4.	Biyokimyasal Değerlendirme.....	28
3.5.	İstatistiksel Analiz	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA	45
6.	SONUÇ.....	52
7.	KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

İBH	:İnflamatuvar barsak hastalıkları
ÜK	:Ülseratif Kolit
CH	:Crohn Hastalığı
İK	:İndetermine Kolit
OP	:Osteoporoz
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
SD	:Standart deviasyon
GBD	:Global burden of disease
SED	:Sosyoekonomik durum
NOD2	:Nucleotide oligomerization domain 2
Th	:T helper
IRGM	:Immunity-related GTPase M protein
IL	:İnterlökin
GWAS	:Genome-wide association studies
IFN- γ	:İnterferon gama
TNF- α	:Tümör nekrozis faktör alfa
GİS	:Gastrointestinal sistem
BTE	:Bilgisayarlı tomografi enterografi
MRE	:Manyetik rezonans enterografi
CDEIS	:Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
SES-CD	:Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
ESR	:Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	:C-reaktif protein
UCEIS	:Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
İBS	:İrritabl barsak sendromu
HIV	:Human immündeficiency virüs
5-ASA	:5-Aminosalisilik asit
KS	:Kortikosteroid

İV	:İntravenöz
IgG1	:İmmünglobülin G1
SpA	:Spondiloartrit
NSAİİ	:Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
COX	:Siklooksijenaz
EİM	:Ekstraintestinal manifestasyon
VKİ	:Vücut kitle indeksi
RANKL	:Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör ligandı
OPG	:Osteoprotegerin
Wnt	:Wingless
PTH	:Parathormon
RSPO2	:R-spondin 2
DXA	:Dual enerjili X ray absorbsiyometri
PG	:Pyoderma gangrenosum
MRCP	:Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
ERCP	:Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
FRAX	:Fracture Risk Assessment Tool
AZA	:Azatioprin
25-OH D	:25 hidroksi vitamin D
KBH	:Kronik böbrek hastalığı
CDAI	:Crohn's Disease Activity Index

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1: Montreal sınıflandırmasına göre CH

Tablo 2: Montreal sınıflandırmasına göre ÜK

Tablo 3: ÜK ve CH klinik, endoskopik, radyolojik farkları

Tablo 4: Kırık ilişkili klinik risk faktörleri

Tablo 5: Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi, Truelove and Witts

Tablo 6: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi, CDAI

Tablo 7: DSÖ'nün KMY ölçümüne göre osteoporoz tanımı

Tablo 8: Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri

Tablo 9: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY'si ile klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 10: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamalarının demografik ve biyokimyasal özelliklerine göre kıyaslanması

Tablo 11: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamalarının klinik özelliklerine göre kıyaslanması

Tablo 12: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamalarının kullandıkları ilaçlara göre kıyaslanması

Tablo 13: Hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri ile osteopeni, osteoporoz ilişkisinin incelenmesi

Tablo 14: Hastaların klinik özellikleri ile osteopeni, osteoporoz ilişkisinin incelenmesi

Tablo 15: Hastaların kullandıkları ilaçlar ile osteopeni, osteoporoz ilişkisinin incelenmesi

Tablo 16: Normal, Osteopeni ve Osteoporoz grubundaki İBH hastalarının klinik, laboratuvar özellikleri

Şekil 1: Normal ve osteoporotik kemik elektron mikroskop görüntüsü

Şekil 2: Katılımcı sayısı akış diyagramı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); kronik zeminde relaps ve remisyonlarla seyreden; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol aldığı etyolojisi tam olarak bilinmeyen intestinal bir hastalık grubudur [1, 2]. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) bu grubun iki temel üyesi olarak bilinir. İBH insidansı batı toplumlarında yıllar içinde çok fazla değişiklik göstermezken, yeni endüstrileşen ülkelerde hızla artmaktadır [3]. İBH; genetik olarak yatkın bireylerde barsak mikrobiyotasına karşı oluşan uygunsuz inflamatuvar yanıt nedeniyle meydana gelmektedir [4]. Temelde gastrointestinal sistem hastalığı olarak bilinen bu hastalık grubunda göz, kas-iskelet sistemi gibi çeşitli sistemik tutulumlar da hastalık seyrinde gözlenebilmektedir. Bunlardan özellikle kas-iskelet sistemi tutulumu sıklıkla görülmekte olup İBH ile osteopeni veya osteoporoz (OP) ilişkisine yönelik veriler artış göstermektedir [5]. OP; Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre aynı cinsiyetteki genç bireylerin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ortalamasının 2,5 standart deviasyon (SD) ve altında olması olarak tanımlanır [6]. OP; frajilite kırıklarına yol açabilen, önemli morbidite ve mortalite sebebi olan majör bir sağlık sorunudur. Literatürde; İBH hastalarında osteopeni/OP ve kırık görülme riskinin genel topluma göre arttığı bildirilmektedir. İBH hastalığında osteopeni/OP; kronik inflamasyon, yaygın ince barsak hastalığı veya ince barsak rezeksiyonu, yaş, sigara, glukokortikoid tedavisi, azalmış fiziksel aktivite, nutrisyonel eksikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [5]. Tanımlanmış risk faktörlerine rağmen İBH'da osteoporoz ilişkili faktörleri araştırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bunun sebebi ise İBH ve osteopeni/OP arasındaki ilişkinin hastalık ilişkili inflamasyonun direk etkisi ile mi ya da intestinal inflamasyonun sonucu olan başka faktörlerden mi kaynaklandığı ile ilgili net verilerin olmamasıdır. Kronik bir hastalık olan İBH'a ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan osteoporozun eklenmesi bu hastaların kliniğini daha da karmaşık hale getirmektedir. İBH'da osteopeni/OP'ye yol açabilecek risk faktörlerini tanımak bu hastaların erken tanı ve tedavisinde oldukça önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı; İBH hastalarında osteopeni/OP sıklığı ve ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.1.1. Tanım

İBH, kronik zeminde relaps ve remisyonlarla seyreden, etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol aldığı düşünülen intestinal bir hastalık grubudur [1, 2]. ÜK ve CH bu grubun iki temel üyesidir. Kolonik tutulumlu İBH'nın yaklaşık %10-20' sinde klinik ve histopatolojik olarak ÜK ve CH tam olarak birbirinden ayırt edilemeyebilir [7]. Bu hastalar İndetermine Kolit (İK) olarak tanımlanmaktadır. İBH tanısında altın standart tanı yöntemi yoktur. İBH tanısı; klinik, biyokimyasal, endoskopik yöntemler, kesitsel görüntüleme ve histolojik tanı yöntemleri kullanılarak konmaktadır [5].

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH insidansı, coğrafik bölge, çevre ve etnik gruplara göre farklılıklar göstermektedir. İBH endüstriyel toplumların önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde de sıklığı giderek artmaktadır [8]. Güney Amerika, Asya, Afrika gibi yeni endüstrileşmeye başlayan ülkelerde İBH insidansı artarken, Kuzey Amerika ve Avrupa' da insidans oranları sabit kalmakta veya azalmaktadır [1]. The Global Burden of Diseases (GBD) 2017 çalışması 1990-2017 yılları arasındaki İBH prevalansı, mortalitesi ve hastalık yükü ile ilgili bilgiler vermektedir [3]. Bu çalışmaya göre dünya üzerinde yaklaşık 6,8 milyon İBH vakası olduğu tahmin edilmektedir [3]. İBH prevalansı Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi sosyoekonomik durumun (SED) yüksek olduğu yerlerde en yüksektir [8]. Son 10 yılda ise SED orta-yüksek olan ülkelerde İBH prevalansı sabit kalırken, düşük SED olan yerlerde İBH prevalansı artmaktadır [8]. Dünya üzerinde İBH prevalansı yılda 89,6/100000'dır [8]. GBD'ye göre İBH prevalansı Kuzey Amerika'da yılda 422/100000'dir [8]. Avrupa ise yılda 121/100000 ile onu izlemektedir [8]. GBD 2017 çalışmasına göre kadınlarda yaşa özgü İBH prevalansı erkeklere göre daha fazladır [9]. Bu çalışmada bildirilen diğer önemli

bir veri ise İBH ilişkili ölüm oranlarının azalmakta olduğudur [3]. İBH prevalansı artarken ölüm oranlarının azalmasında; tedavide biyolojik ajanların kullanılması, cerrahi tekniklerin gelişmesi ve kanser sürveyans çalışmalarının yapılmasının etkisi olduğu düşünülmektedir [3].

İBH prevalans ve insidansı ile ilgili 1990-2016 yılları arasında yapılan 147 araştırmanın verilerinin derlendiği meta analizde ise; ÜK için en yüksek prevalans oranı Norveç'te yılda 505/100000 olarak, CH için ise Almanya'da yılda 322/100000 olarak bildirilmiştir [10]. Kuzey Amerika'da ise bu oran ÜK için Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 286/100000, CH için ise Kanada'da yılda 318.5/100000'dir [10].

Ülkemiz verilerine bakıldığında ise 2009 yılında yayınlanan çok merkezli epidemiyolojik çalışmada ÜK insidansı 4.4/100000, CH insidansı 2.2/100000 olarak bildirilmektedir [11]. İBH insidansı Türkiye'de Kuzey Amerika ve Avrupa'ya göre daha düşük iken Orta Doğu ile benzerlik göstermektedir [11]. Son yıllarda Türkiye Batı Karadeniz bölgesine ait verilerin yayınlandığı çalışmada ise CH prevalansı 12,5/100000, ÜK prevalansı 31,8/100000'dir [12]. CH insidansı 4.87/100000 iken ÜK insidansı 2.09/100000'dir [12].

İBH beyaz ırkta ve Yahudilerde daha sık görülmektedir [13]. Özellikle Portekiz ve İspanyol kökenli Askenazi Yahudilerinde daha çok görülmektedir [14]. İBH en çok ikinci ve dördüncü dekada görülmekle beraber ikinci pik yaptığı dönem altıncı ve yedinci dekadadır [15].

2.1.3. Etyoloji ve patogeneze

İBH patogenezinde temel mekanizma; genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin intestinal mikrobiyota üzerine olan etkileri sonucu intestinal bariyerin bozulması ile uygunsuz bir intestinal immün aktivasyon oluşması olarak açıklanabilir [16].

2.1.3.1. Genetik

İBH aile içi geçiş gösteren bir hastalıktır. CH olanların yaklaşık %2-14'ünde, ÜK olanların yaklaşık %8-14'ünde ailede İBH öyküsü beklenmektedir [15]. İkiz çalışmalarında, CH için monozigotik ikizlerde %20-50, dizigotik ikizlerde %10

birliktelik görülmektedir [15]. ÜK'da ise monozigotik ikizlerde %16, dizigotik ikizlerde %4 birliktelik beklenmektedir [15]. Ailesel geçişin rolü CH'de ÜK'dan daha belirgindir [16]. İBH patogenezinde genetik faktörlerin rolü olduğu açıktır.

Genetik çalışmalar konak ile mikrobiyota ilişkisinin önemini göstermektedir [4]. Bu çalışmaların çoğu *Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2)*, otofaji genleri ve *interleukin-23-type 17 helper T-cell (Th17)* yollarını içeren gen bölgeleri ile ilgilidir [4]. *NOD2* polimorfizmi CH ile ilişkilendirilen ilk risk faktörüdür [17]. *NOD2*; bakteriyel peptidoglikanları tanıyan ve immün sistem aktivasyonunu başlatan hücre içi proteindir [4]. Bununla beraber bu protein otofaji ile bakterilerin hücre içi bileşenlerini parçalama ve düzenleme görevi de görmektedir [4]. *NOD2* geninde homozigot polimorfizm olması CH riskini 11 ile 27 kat artırmaktadır [4].

CH ile ilişkilendirilen ve otofajide rol alan başlıca genler *Autophagy-related 16-like protein 1 (ATG16L1)* ve *Immunity-related GTPase M protein (IRGM)*'dir [4]. Yapılan fare çalışmalarında *ATG16L1*'in düşük ekspresyonunda; Paneth hücrelerinin gen ekspresyonunda ve morfolojik özelliklerinde anormallik olduğu görülmüştür [4]. Ayrıca yine fare çalışmalarında *ATG16L1*'in *IL-1 β* sekresyonunu düzenleyerek intestinal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [4].

Yapılan genom çalışmalarından biri olan Genome-wide association studies (GWAS)'e göre; İBH ile ilişkili 201 gen bölgesi tanımlanmıştır [16]. Bunlardan 41 tanesi CH spesifik iken; 30'u ÜK spesifiktir [16]. İBH ilişkili gen bölgelerinin yaklaşık yarısı immün aracılı diğer hastalıklarla da ilişkilidir [16].

2.1.3.2. Barsak mikrobiyotası

Barsakta yer alan mikroorganizmalar barsak mikrobiyotasını oluşturmaktadır [4]. Bu mikrobiotanın yaklaşık 100 trilyon mikroorganizmayı içerdiği bilinmektedir [18]. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* barsak mikrobiyotasının başlıca iki üyesidir [18]. Sağlıklı bireylerde barsak mikrobiyotasının; immün aktivite, patojen bakterilere karşı koruma, enerji metabolizmasının düzenlenmesi, vitamin (K ve B) ve yağ asidi üretimi gibi sentez fonksiyonları vardır [18]. İnsan sağlığının sürdürülebilmesinde mikrobiyota ile simbiyotik etkileşimin önemli bir rolü vardır [18]. Ancak enfeksiyonlar, diyet alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı, immün bozukluklar, metabolik değişiklikler ile

barsak mikrobiyotası değişmekte ve bakteri çeşitliliği azalmakta, antiinflamatuvar özelliği olan mikroorganizmalar yerine patojen bakteriler geçmektedir [18, 19]. Ayrıca kısa zincirli yağ asidi üreten bakteriler azalmakta, mukolitik özelliği olan ve sülfat üreten bakteriler artmaktadır [18]. Sonuç olarak barsak mikrobiyota yapı ve fonksiyonunda zararlı değişikliğe yol açan bu durum disbiyozis olarak tanımlanmaktadır [19]. Barsak disbiyozisi; epitel hücrelerinin gelişmesi ve diferansiyasyonu için gerekli olan enerjinin üretilmemesi, regülatör T hücre diferansiyasyonunun bozulması, mukus tabakasının bozulması, bakteriyel invazyonun artması, epitel hücre hasarı, mukozal geçirgenliğin artması ve mukozal inflamasyon ile sonuçlanmaktadır [18]. İBH patogeneğinde barsak disbiyozisinin rolü olduğu düşünülmekle beraber bu durumun artan inflamasyonun nedeni mi sonucu mu olduğu hala tartışma konusudur.

2.1.3.3. Çevresel faktörler

İBH ilişkili çevresel faktörlere yönelik literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. İBH ile ilişkilendirilen 71 faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerden 9'unun zararlı, 7'sinin koruyucu olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur [20]. Mevcut sigara içiciliği CH hastalığı için bilinen risk faktörü iken ÜK için koruyucu faktör olarak tanımlanmıştır [20, 21]. Fiziksel aktivitenin CH için koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir [20]. Birçok çalışmada anne sütünün hem CH hem ÜK'ya karşı koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir [20, 22]. Antibiyotik maruziyeti; barsak mikrobiyom çeşitliliğini azaltmakta ve barsak mikrobiyom kompozisyonunu değiştirmektedir [20]. Antibiyotik kullanım öyküsü olan bireylerde CH görülme riski artmıştır [20, 23]. Apendektomi CH için risk faktörü iken; ÜK için koruyucu faktörler arasında sayılmaktadır [20]. Kentsel yaşam CH için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır [20]. *Helicobacter pylori* enfeksiyonları hem ÜK hem CH için koruyucu faktörler arasındadır [20, 24]. Bunların dışında oral kontraseptif kullanımı, kentsel yaşam, *Helicobacter pylori* dışı *Helicobacter* enfeksiyonları ve D vitamini eksikliği İBH ilişkili diğer risk faktörleri olarak bilinmektedir [20, 24-27]. Ayrıca tonsillektomi geçirme öyküsü CH için risk faktörleri arasında sayılmaktadır [20].

2.1.4. Patofizyoloji

İBH patogeneğinde temel mekanizma genetik olarak duyarlı bireylerde, bilinmeyen bir uyarana karşı barsaklarda gelişen uygunsuz immün yanıt olarak açıklanmaktadır. İmmün yanıt aktivasyonunun normal mikrobiyota ile mi yoksa çevresel faktörlerin ve çeşitli gen mutasyonlarının etkisiyle değişen mikrobiyota ile mi ilgili olduğuna dair farklı görüşler mevcuttur.

İBH hastalarında immün yanıtı tetikleyen özellikle birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda hem normal hem inflamasyon içeren barsak alanlarında epitel geçirgenliğinde artış olduğu gösterilmiştir [28]. Bu geçirgenlik artışının sonucunda; diyetle alınan besinlerden kaynaklanan lüminal antijenler, patojenler ve mikrobiyota elemanları mukozal tabakanın altına geçebilirler. İntestinal lamina propria tabakasında bulunan immün hücreler lüminal mikrobiyotaya karşı immün tolerans gelişmesinde; patojenlere karşı da immün aktivasyonun başlamasında rol almaktadırlar. Normal koşullarda barsak epitelinde, lüminal mikrobiyota antijenlerini tanıyan reseptörler eksprese edilir. Antijenleri tanıyan reseptörlerin sayısı azalarak lüminal antijenlere karşı oluşacak inflamatuvar yanıtın önüne geçilir. Ayrıca lüminal mikrobiyota ve diğer antijenler antijen sunucu hücreler tarafından sunulduğunda T hücrelerinde enerji veya süpresyon gerçekleşir. Bu şekilde lüminal mikrobiyotaya karşı immün tolerans gelişmektedir. Dendritik hücreler tarafından sunulan lüminal antijenler adaptif immün yanıtı uyatarak naif T hücrelerin, T regülatör ve T efektör hücrelere dönüşümünü tetikler. Lüminal mikrobiyotaya karşı bu hücreler arasında denge sağlanarak inflamatuvar yanıtın oluşmasının önüne geçilirken patojenlere karşı T efektör hücreler aracılığı ile immün yanıt başlatılır [28]. Ancak İBH’da bu mekanizma bozulmuş olup antijen sunucu hücreler tarafından sunulan lüminal mikrobiyota patojen olarak algılanarak naif T hücrelerin T efektör ve natural killer (NK) olarak farklılaşması uyarılır. Bu şekilde barsakta inflamasyon kaskadı başlamış olur. Patojenlere veya normal mikrobiyotaya karşı immün yanıt oluşmasında efektör T hücreler temel rol oynar. Sağlıklı bireylerde efektör T hücrelerin intestinal inflamasyona yol açan aşırı aktivitesi regülatör T hücreler tarafından baskılanırken İBH hastalarında T hücre subgrupları arasında disregülasyon olduğu gösterilmiştir [4]. CH’de naif T hücrelerinin dönüştüğü Th1 hücreleri IFN- γ ve IL-12

salgılamaktadır. ÜK'da ise naif T hücrelerinin dönüştüğü Th2 hücreleri; IL-5 salgılamaktadır. IL-13 ise NK hücrelerinin salgıladığı başlıca sitokindir. Efektör T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler ise makrofajlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α salınmasını uyarmaktadır. Sitokinlerin etkisi ile meydana gelen lökosit ve diğer inflamatuvar hücrelerin göçü neticesinde ise mukozal hasar daha da artmaktadır. NK hücreleri de direk sitotoksik etki ile mukozal hasara yol açmaktadır [28]. Lökositlerin mukozaya adezyonu ile oluşan mikrovasküler düzeydeki hasar sonucu iskemi, inflamasyon ve sonunda mukozal hasar meydana gelmektedir [4].

2.1.5. Patoloji

ÜK'da hastalık rektumdan başlar, arada sağlam mukoza bırakmaksızın proksimale doğru ilerler. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde rektum ve rektosigmoid bölge, %30-40'ında sol kolon ve ilerisi, %10-20'sinde ise tüm kolon tutulumu vardır. Hafif inflamasyonda mukoza eritematöz ve ince granüler yapıdadır. Daha şiddetli inflamasyonda ise mukoza ödemli, hemorajik ve ülser görünümündedir. Uzun süren hastalıkta ise epitel rejenerasyonu olan yerlerde psödopolip görünümü ortaya çıkar. Barsak mikroskopisinde ise hastalığın sadece mukoza ve submukoza süperfisyal tabakasını tuttuğu izlenmektedir. Kript distorsiyonu ve bazal plazma hücreleri ve bazal lenfoid agregatlar görülen diğer bulgulardır [29].

CH ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin her yerini tutabilen, atlamalı tutulum gösteren, transmural inflamasyon ile seyreder. Hastaların yaklaşık %30-40'ında yalnızca ince barsak tutulumu, %40-55'inde ince barsak ve kolon tutulumu ve %15-25'inde ise yalnızca kolon tutulumu görülür. CH transmural tutulum yaptığından hastaların yaklaşık üçte birinde fissür, fistül, abse veya anal stenoz görülebilir. En erken endoskopik görünüm aftöz veya küçük yüzeysel ülserlerdir. Aktif hastalıkta ülserler, longitudinal ve transvers şekilde birleşerek normal mukoza alanlarını sınırlarlar. Bu görünüme kaldırım taşı manzarası denmekte olup CH için karakteristik olarak kabul edilmektedir. Barsak mikroskopisinde ise aftöz ülserler ve fokal kript abseleri mevcuttur. Kript abselerinde bulunan makrofaj kümeleri CH için patognomonik olan non kazeifiye granülomları oluşturur [29].

2.1.6. Klinik

CH; kronik diyare ve karın ağrısının yanı sıra, kilo kaybı ve ateş, halsizlik, anoreksi gibi sistemik semptomlar ile başlangıç gösterebilir [30]. Hastalar sorgulandığında semptomların başlangıcı ile hastalık tanısı arasında uzun yıllar olabilir. Bu hastalarda semptomlar sinsi seyredebilir. İleal tutulumu olan hastalarda özellikle sağ alt kadran ağrısı ile diyare ve ateş görülebilirken kolonik tutulumda ise rektal kanama ve perianal hastalık görülebilmektedir [31, 32]. CH; inflamatuvar, penetran/fistülizan ve fibrostenotik davranış gösterebilir [33]. Hastaların yaklaşık üçte biri ise perianal hastalığa sahiptir. Perianal hastalık seyrinde cilt katlantısı, fissür, fistül veya abse görülebilir [33]. Bazı CH hastaları ekstraintestinal bulgularla da tanı alabilmektedir [34].

Penetran fistülizan tip CH'de barsaktan cilt, vajen veya mesaneye fistül oluşabilir. En yaygın olanı %20-40 oranında görülen intestinal fistüldür. Fistülizan hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi kronik diyare ve malabsorbsiyon ile de karşımıza gelebilir. Ayrıca abse oluşumu da fistülizan tutulumda görülebilen bir diğer bulgudur [33]. Özellikle yüksek ateşin eşlik ettiği klinik tabloda hasta abse oluşumu açısından değerlendirilmelidir [32]. Hastaların yaklaşık üçte birinde ilk 10 yıl içerisinde fistül gelişmesi beklenir [32].

Fibrostenotik form CH'de ise darlık sonucu oluşan obstrüksiyon nedeniyle hasta; karın ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlarla gelebilir. En sık ince barsak obstrüksiyonu görülmekle birlikte hasta, kolon veya mide çıkış obstrüksiyonu veya anal darlıkla da karşımıza gelebilir [33].

Hastaların yaklaşık yarısında cilt, kas-iskelet sistemi, hepatobiliyer, üriner sistem, oküler veya kardiyovasküler sisteme ait olabilecek ekstraintestinal bulgular görülebilir. Bazen söz konusu ekstraintestinal sisteme ait semptomlar hastalığın başlangıç semptomu olarak karşımıza gelebilir.

ÜK; rektum mukozasından başlayıp proksimale doğru yayılan, mukozada sağlam yer bırakmadan ilerleyen, inflamasyonla seyreden bir barsak hastalığıdır. Hastalık; tutulumun ağırlığına ve yaygınlığına göre değişmekle beraber; rektal kanama, kanlı mukuslu diyare, karın ağrısı, acil dışkılama ihtiyacı, tenesmus, fekal inkontinans gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Noktürnal defekasyon ve yorgunluk sıklıkla

mevcuttur. Yalnızca rektum tutulumu olan bazı olgularda kabızlık da görülebilir. Aktif şiddetli hastalıkta kanlı diyare, karın ağrısına ek olarak taşikardi, ateş, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi sistemik toksisite bulguları görülebilir. Hastaların yaklaşık %10'u GİS bulguları ortaya çıkmadan ekstraintestinal bulgular ile karşımıza gelebilir [35]. Fulminan tablo gelişen ÜK hastalarında toksik megakolon, perforasyon, masif kanama olabilir.

2.1.7. Tanı

İBH düşünülen hastada tanı; klinik özellikler ile birlikte laboratuvar tetkikleri, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konmaktadır. İBH tanısında altın standart tanı yöntemi yoktur. CH şüphesi kuvvetli değilse endoskopik işlem öncesi fekal kalprotektin düzeyine bakılması önerilmektedir [31]. Negatif prediktif değeri yüksek olması sebebiyle, CH açısından klinik şüphesi düşük hastalarda fekal kalprotektin negatif saptandığında başka tanılara yönelmek gerekir [30]. CH'den şüphelenilen hastada hastalık aktivitesini ve lokalizasyonunu belirlemek ve histolojik tanı için biyopsi almak amacıyla ileokolonoskopi yapılmalıdır. Endoskopi sonrasında bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile ince barsak ve perineal bölgeyi mural ve ektramural komplikasyonlar açısından değerlendirmek gerekir [30]. İleokolonoskopi ile tanı konulamayan hastalarda kesitsel görüntülemeler yapılmalıdır. Tanı hala netleştirilemediyse ve CH kuvvetle düşünülüyorsa kapsül endoskopi veya çift balon enteroskopi yapılabilir [30].

Hem CH hem ÜK hastalık yaygınlığını değerlendirmek adına Montreal Sınıflandırması kullanılır. (Tablo 1, Tablo 2). CH aktivitesini değerlendirmek amacı ile Crohn's Disease Activity Index (CDAI), Harvey-Bradshaw Index ve perianal hastalık seyri olan hastalarda da Perianal Crohn's Disease Activity Index kullanılmaktadır [36].

CH lüminal endoskopik aktiviteyi değerlendirmek için Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) ve Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Cerrahi sonrası nüks olan

hastaların endoskopik değerlendirmesinde ise Rutgeerts skorlama sistemi kullanılmaktadır [36].

Tablo 1 :Montreal Sınıflandırmasına göre CH

Tanı anındaki yaş	A1 A2 A3	<16 17-40 >40
Lokalizasyon	L1 L2 L3 L4	İleal Kolonik İleokolonik İzole Üst GİS
Hastalık Davranışı	B1 B2 B3	Non-penetran, non obstrüktif Obstrüktif Penetran
Perianal Hastalık	p	Perianal hastalık

ÜK tanısı; klinik bulgulara ek olarak dışkı ve laboratuvar tetkikleri ile endoskopik, histopatolojik, radyolojik yöntemler bir arada değerlendirilerek konmaktadır. ÜK düşünülen hastalarda ilk olarak seyahat ve ilaç kullanım öyküsü sorgulanarak diğer kolit sebeplerine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Tüm hastalarda detaylı risk faktörü sorgulaması da klinik değerlendirme kapsamında mutlaka yer almalıdır. Hastalardan inflamatuvar belirteç olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve kolonik inflamasyonu göstermede etkili olan fekal kalprotektin bakılmalı, dışkı tetkikleri yapılarak enfeksiyöz nedenler ekarte edilmelidir. Sigmoidoskopi/ileokolonoskopi ile hastalık yaygınlığı ve aktivitesi değerlendirilmeli; histopatolojik tanı için sağlam ve tutulan barsak mukozasından biyopsiler alınmalıdır.

ÜK hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli klinik ve endoskopik skorlama sistemleri mevcuttur. Mayo Clinic Index ve Truelove and Witts Severity Index klinik değerlendirme amacı ile kullanılırken; Rachmilewitz Index, Mayo Clinic Score ve

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) endoskopik değerlendirme amacı ile kullanılan skorlama sistemlerinden birkaçıdır [36].

Tablo 2 :Montreal sınıflandırmasına göre ÜK

Terim	Yaygınlık	Anatomik lokalizasyon
E1	Ülseratif proktit	İnflamasyon rektumda sınırlı (İnflamasyon rektosigmoid bölge proksimalinde sınırlı)
E2	Sol kolit (Distal ÜK)	Splenik fleksura distalindeki kolorektal bölge tutulumu
E3	Ekstensif ÜK (Pankolit)	Splenik fleksura proksimalinde tutulum

2.1.8. Ayırıcı tanı

İBH tanısında öncelikle tedavi yaklaşımı ve cerrahi tedavi gereksinimini belirlemek açısından CH ve ÜK ayrımı yapılmalıdır. Her iki hastalıkta da bazı klinik özellikler ön plana çıkmaktadır. Tablo 3’te gösterilmiştir [29].

CH ayırıcı tanısında ilk olarak enfeksiyöz kolitleri dışlamak gerekmektedir. ÜK, çölyak hastalığı, radyasyon koliti, ilaç ilişkili kolit, iskemik kolit, irritabl barsak sendromu (İBS) ile lenfositik ve kollajenöz kolitten oluşan mikroskobik kolit ayırıcı tanıda yer alan başlıca hastalıklardır [32, 37].

ÜK ayırıcı tanısında ise kanlı ishal yapan CH, Behçet hastalığı ve enfeksiyöz kolitler düşünülmelidir. Ayrıca human immündeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu, malignite, iskemik, radyasyon koliti, İBS, çölyak hastalığı, hipertiroidi ve pankreatik yetmezlik bu hastalarda göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli hastalıklardır [38].

Tablo 3 : ÜK ve CH klinik, endoskopik, radyolojik farkları

	ÜK	CH
Klinik		
Rektal kanama	+	bazen
Mukus	+	bazen
Sistemik semptomlar	bazen	sıklıkla
Ağrı	bazen	sıklıkla
Abdominal kitle	nadiren	+
Perianal hastalık	-	sıklıkla
Fistül	-	+
İnce barsak obstrüksiyonu	-	sıklıkla
Kolonik obstrüksiyon	nadiren	sıklıkla
Antibiyotik yanıtı	-	+
Cerrahi sonrası rekürrens	-	+
Endoskopik		
Rektal korunma	nadiren	sıklıkla
Devamlı tutulum	+	bazen
Kaldırım taşı	-	+
Granülom varlığı	-	bazen
Radyolojik		
İnce barsak tutulumu	-	+
Terminal ileum tutulumu	-	+
Segmental kolit	-	+
Asimetrik tutulum	-	+
Striktür	bazen	sıklıkla

2.1.9. Tedavi

İBH tedavisinde amaç; hastalığın kısa sürede remisyonunu sağlayarak semptomları kontrol altına almak, uzun dönem remisyon devamını sağlamak ve hastalık ilişkili komplikasyonları önlemektir.

İBH' da kür sağlayan medikal bir tedavi olmamakla birlikte ÜK'da cerrahi küratif tedavi seçeneği olabilmektedir [39]. Her iki hastalıkta da tedavi kararı verilirken hastalık tutulumunun yaygınlığı ve aktivite düzeyi, önceki medikal ve cerrahi tedavi, komplikasyonlar ve relapsa neden olabilecek risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır [40]. Semptomların kontrolü ile birlikte endoskopik remisyonun sağlanması tedavide hedef olmalıdır [39]. Ayrıca hastaneye yatış ve cerrahi gereksinimi azaltmak ve steroidsiz remisyon süresini uzatmak da bu hastalarda tedavi hedefleri arasındadır [41].

ÜK'da hastalık lokalizasyonuna göre topikal/lokal ve sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur. Mesalazin/5-aminosalisilik asit (5-ASA), tiopürinler, lokal aktif ve sistemik steroidler ve biyolojik ajanlar tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Hafif-orta şiddetli proktitte topikal mesalazin başlangıç tedavisinde tercih edilmektedir. Hafif-orta şiddetli sol kolon veya ekstensif tutulumu olan hastalarda ise topikal ve oral mesalazin kombine kullanımları tercih edilmektedir [42]. Mesalazin hem antibakteriyel, hem antiinflamatuvar etki göstermekte olup, yan etkileri arasında bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı, alerjik reaksiyonlar sayılabilir [29]. Mesalazini tolere edemeyen veya bu tedaviye cevapsız sol kolon ve ekstensif tutulumu olan hafif hastalarla orta veya ağır şiddetli sol ve ekstensif tutulumlu hastalarda sistemik kortikosteroid (KS) kullanımı düşünülmelidir [42]. 5-ASA ile remisyon sağlanan hastalarda 5-ASA ile idame tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. KS ile remisyonu giren hastalarda ise 5-ASA ile kombine tiopürin ve/veya biyolojik ajan kullanılabilir [38]. Eğer erken hastalık başlangıcı, derin ülserler, ekstensif tutulum, yılda 2 veya daha fazla steroid ihtiyacı veya steroid bağımlılığı gibi kötü prognostik faktörlerden biri varsa tiopürinler ve/veya biyolojik ajanlar ile idame tedavisine başlamak gerekir [38]. Ağır ekstensif tutulumu olan hastalarda intravenöz yolla (İV) KS kullanılırken; steroidde dirençli vakalarda immünsüpresif tedavilere geçmek gerekebilir [42]. Orta-

ağır şiddetli olgularda oral/iv KS ile remisyon sağlandıktan sonra oral, topikal 5-ASA, tiopürinler, biyolojik ajanlar ile idame tedavisine geçilmelidir [38]. Söz konusu tedaviler ile remisyon sağlanamayan hastalarda ise indüksiyon tedavisinde biyolojik ajan kullanımı gündeme gelebilir [38]. Tiopürinler, pürin ribonükleotid sentaz ve hücre proliferasyonunu inhibe ederek immün cevabı baskılayan ilaçlar olup kemik iliği süpresyonu, hepatit, bulantı, ateş, döküntü en bilinen yan etkileridir. Ayrıca tiopürinlerin uzun dönem kullanımlarında lenfoma riskinin arttığı bilinmektedir [29]. Biyolojik ajanlardan TNF- α inhibitörü olan İnfliksimab kimerik IgG1 monoklonal antikoru, Adalimumab insan IgG1 monoklonal antikoru olarak kullanılmaktadır. Vedolizumab alfa4beta7 integrin blokajında rol oynayan barsağa selektif etki gösteren monoklonal IgG1 monoklonal antikordur. Ustekinumab ise IL12/23 antikoru olarak İBH tedavisinde yer almaktadır [43].

CH davranışı hastalığın başlangıç tedavisini belirlemektedir. ÜK ile benzer tedavi yaklaşımı olmakla beraber CH'de cerrahi kür seçeneği olmadığından immünmodülatör ilaç kullanımına daha erken başlamak; uzun dönem komplikasyonları kontrol altına almak ve cerrahi gerektirecek komplikasyonların önüne geçmek açısından önemlidir [43]. Biyolojik tedaviler İBH' da hem remisyon indüksiyonunda hem de remisyonun devamının sağlanmasında tercih edilebilir. Fistülizan aktif hastalıkta İnfliksimab veya Adalimumab başlangıç tedavisinde tercih edilebilmektedir [43]. Yine fistülizan ve perianal CH'de antibiyotik kullanımı başlangıç tedavisinde tercih edilmektedir [29].

Tüm bu yaklaşımlara ek olarak İBH tedavisinde nütrisyonel destek, özellikle CH'de sigaranın bırakılması, tedavi ilişkili yan etkilerin düzenli izlenmesi, aşılamalar, osteoporoz açısından değerlendirme ve gerekli önlemlerin alınması da önerilmektedir [43]. Ayrıca uzun dönem hastalıkta kolon kanseri gelişmesi açısından hastalar belirli aralıklarla kolonoskopi ile değerlendirilmelidir [29, 43].

2.1.10. Komplikasyonlar

Toksik megakolon; şiddetli ÜK'nın yaşamı tehdit eden ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir komplikasyondur. Akut karın ağrısı ve abdominal distansiyon ile başvuran hastada radyografide dilate kolon ansının görülmesi ile tanı konur [44]. Akut

şiddetli/fulminan kolitin cerrahi gerektirebilecek bir komplikasyonu olmakla birlikte hastaların bir kısmı medikal tedaviye cevap vermektedir.

Masif hemoraji, perforasyon ve ona bağlı peritonit ÜK'nın diğer komplikasyonları arasındadır. Darlıklar ÜK hastalarında da görülebilmekle birlikte aksi ispat edilene kadar malign kabul edilmelidir. ÜK hastalarında nadiren hastalık seyrinde anal fissür, hemoroid, perianal abse gelişimi de gözlenebilmektedir. Ancak yaygın perianal hastalık varlığında ön planda CH düşünülmelidir [29].

CH transmural seyir gösterdiğinden fistül gelişimine bağlı abdominal ve pelvik abseler görülebilmektedir. Bu hastalarda fistül çoğunlukla drene olduğundan perforasyon nadir olmakla birlikte bir grup hastada karşımıza çıkabilmektedir. Masif hemoraji, malabsorbsiyon, şiddetli perianal hastalık ve intestinal darlıklar CH'nin diğer komplikasyonlarıdır [29].

2.1.11. Ekstraintestinal Tutulumlar

2.1.11.1. Kas iskelet sistem tutulumu

İBH'da kas iskelet sistemi tutulumu en sık görülen ekstraintestinal manifestasyon olup sıklığı %6-46 oranında değişmektedir [45]. Artralji, artrit, entezit, daktiliti içeren artiküler ve periartiküler bulgular, osteoporoz başta olmak üzere metabolik kemik hastalıkları ve fibromiyalji bu hastalarda karşımıza çıkan başlıca kas-iskelet sistemi ilişkili manifestasyonlardır. Yine bu hastalarda inflamatuvar artrit grubu olan aksiyel ve periferik spondiloartritlerin (SpA) normal popülasyona göre görülme sıklığının arttığı bilinmektedir [45, 46].

2.1.11.1.1. Artropati ve artrit

İBH'da artralji sık görülen semptomlardandır. Ayrıca hem ÜK hem CH'de periferik ve aksiyel artropati görülebilmektedir. Aksiyel tutulum, ÜK ve CH gruplarında ve her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülürken, periferik tutulum CH'de ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir [5].

Aksiyel SpA tanısı inflamatuvar karakterde bel ağrısı olan hastalarda görüntüleme (MR/Radyografi) sakroileit olması ile konulmaktadır. Bununla birlikte

İBH'da radyolojik olarak sakroileit hastaların ancak %20-50'sinde gösterilebilmektedir [5]. Periferik artrit ve/veya entezite sahip hastalarda ise benzer inflamatuvar eklem bulgularına yol açabilecek diğer spesifik nedenlerin dışlanması sonrasında tanı konulabilmektedir [5]. Bu hastalarda görülen inflamatuvar artrit iki tipi vardır. Tip 1; akut, pauciartiküler/oligoartiküler tutulum ile daha çok alt ekstremitelerde büyük eklemlerini etkiler ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [5, 47]. Tip 2 ise; poliaritiküler tutulum yaparak daha çok üst ekstremitelerde küçük eklemlerini etkiler ve hastalık aktivitesinden bağımsızdır [5, 47].

Aksiyal SpA tedavisinde ilk basamakta egzeriz yapmak ve sigarayı bırakmanın yanında medikal olarak non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımının progresyonu engellediği bildirilmektedir [48]. Ancak GİS yan etkileri nedeniyle İBH'da uzun dönem NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır [5, 48]. Mutlak kullanılması gereken hastalarda ise COX-2 selektif inhibitör kullanmak daha güvenli bir tercih olabilir [5, 49, 50]. NSAİİ tolere edemeyen veya etkisiz olan hastalarda Anti-TNF tedavisi planlanabilir [5].

Periferik artrit barsak inflamasyonunu kontrol altına almak temel hedef olmakla beraber, kısa süreli sistemik steroid kullanımı, lokal steroid enjeksiyonu ve NSAİİ kullanımı tedavi seçenekleri arasındadır [5]. Sülfasalazin periferik hastalıkta tercih edilebilecek bir diğer tedavi ajanıdır [5].

2.1.11.1.2. Metabolik kemik hastalıkları

Osteoporoz (OP); düşük kemik yoğunluğu ve kemik kalitesinde kötüleşme ile fragilité kırıklarına yol açan önemli morbidite ve mortalite sebebi olan İBH ile birlikte sıklıkla gözlenen metabolik kemik hastalıklarındandır. İBH hastalarında yaklaşık %22-77 oranında osteopeni, %17-41 oranında osteoporoz görüldüğü bildirilmekle birlikte bu veriler çalışmanın yapıldığı yer, çalışma popülasyonu ve dizaynına göre değişiklik göstermektedir [51].

2.1.11.2. Oküler tutulum

Literatürde İBH hastalarında genel olarak %4-12 oranında, bazı çalışmalarda ise %29'lara kadar çıkan oranlarda, oküler tutulum görülebileceği bildirilmektedir [5, 52].

Oküler ve intraoküler inflamasyon; immün hücrelerin göz ve çevresinde aktive olarak söz konusu yapıları infiltre etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Oküler tutulum en sık anterior üveit ve episklerit olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Anterior üveit, ağrı ile birlikte görmede bulanıklaşma ve fotofobi ile bulgu verirken, episklerit ise akut göz kızarıklığı, ağrı ve hassasiyet ile kendini gösterir. Kuru göz ve blefarit de bu hastalarda görülebilecek oküler tutulumlar arasında sayılabilir.

2.1.11.3. Orokutanöz tutulum

Orokutanöz bulgular arasında aftöz stomatit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweet sendromu ve Anti-TNF ilişkili cilt lezyonları bulunur. Eritema nodosum, İBH hastalarının %4,2-%7,5'inde görülen, deriden kabarık, kırmızı, 1-5 cm çapında, ağrılı, hassas cilt altı nodülleridir [5]. Özellikle ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde görülmekte olup hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. CH ve kadın cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmektedir [53]. Pyoderma gangrenosum (PG) vücudun herhangi bir yerinde olabileceği gibi özellikle bacaklarda olan ağrılı, ülser immün aracılı ortaya çıktığı düşünülen cilt lezyonudur. İBH hastalarının %0,5-%2'sinde görülür [52]. PG; ÜK'da daha sık görülür ve hastalık aktivitesinden bağımsızdır [54].

2.1.11.4. Hepatopankreatikobiliyer sistem tutulumu

Hepatopankreatikobiliyer sistem tutulumları içinde primer sklerozan kolanjit (PSK), non-alkolik steatohepatit, ilaç ilişkili karaciğer hasarı, karaciğer absesi, hepatik ve portal ven trombozu, akut/kronik pankreatit yer almaktadır [5]. PSK; kolestatik enzim yüksekliği ile giden intra ve ekstra hepatik safra yollarının bölgesel daralma ve genişlemesi ile seyreden en sık İBH ilişkili karaciğer hastalığıdır [55]. Tanısında manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) veya endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yöntemleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte tanıda sekonder kolanjit sebeplerinin dışlanması gerekmektedir. Asemptomatik olabileceği gibi ara ara olan kaşıntı, sağ üst kadranda ağrısı, gece terlemeleri, ateş, halsizlik ile kendini gösterebilir [5]. PSK, ÜK'da daha sık görülmekte olup bu hastaların %3-7'sinde PSK geliştiği bildirilmektedir [52].

2.1.11.5. Diğer ekstraintestinal tutulumlar

İBH' da diğer ekstraintestinal bulgular arasında anemi, hiperkoagülabilite zemininde venöz tromboemboli (VTE), bronşektazi, interstisyel pnömoni gibi pulmoner, kardiyolojik tutulumlar ile nefrolitiazis sayılabilir.

2.2. Osteoporoz

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ve mikro yapısında bozulma sonucu oluşan, kemik kırılabilirliğinde artış ve fragilite kırıklarına yol açan progresif, metabolik kemik hastalığıdır [56].

Amerika'da 50 yaş üzeri yaklaşık 10 milyon osteoporoz ve her yıl 1,5 milyon yeni kırık vakası vardır [57]. Avrupa'da ise 2010 yılında 22 milyon kadın ve 5,5 milyon erkekte osteoporoz ve 3,5 milyon yeni kırık vakası olduğu tahmin edilmektedir [58]. Türkiye'de ise 2010 yılında yapılan FRAKTÜRK araştırmasına göre 50 yaş üzeri kişilerin %50'sinde osteopeni, %25'inde osteoporoz saptanmıştır. 50-64 yaş arası bireylerde her yıl 24000 kalça kırığı meydana gelmektedir. Dünyada ise yaklaşık 200 milyon osteoporoz vakası olduğu tahmin edilmektedir [59].

Osteoporozun en önemli komplikasyonu kırık sıklığında artış olup bu durum risk gruplarında önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. İsveç'te yapılan bir çalışmada kalça kırıklarının, tüm ölüm nedenlerinin %1'den fazlasını oluşturduğu görülmektedir [58, 60]. Osteoporozla bağlı kırıklar nedeniyle yaşam kalitesinde düşme, engellilik veya erken ölümler meydana gelmektedir. Osteoporoz dünyada tüm hastalık yükünün %0,1'ini, bulaşıcı olmayan hastalıkların ise %0,83'ünü oluşturur [61]. Osteoporotik kırık nedeniyle yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (disability adjusted life years/DALY) kaybı dünyada en çok Avrupa'dadır [61]. Avrupa'da kronik hastalıklar arasında DALY kaybı açısından 6. sırada osteoporoz yer almaktadır. Osteoporoz ayrıca akciğer kanseri dışında diğer tüm kanserlerden daha çok DALY kaybına yol açmaktadır [61]. Osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır. Primer osteoporoz ise Tip 1 ve Tip 2 olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Tip 1 Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz) menopoz sonrası endojen östrojen eksikliğine bağlı özellikle trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir.

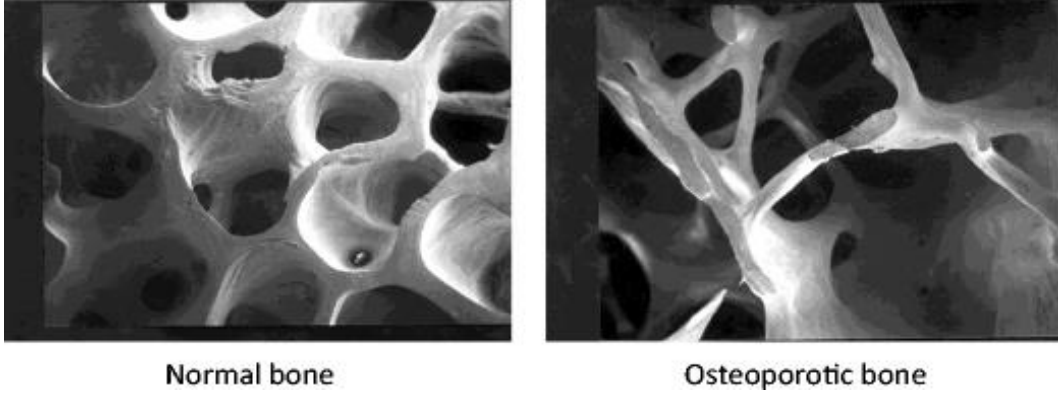
Tip 2 Osteoporoz ise; yaşı bağılı olarak, kortikal ve trabeküler kemiğin kaybolması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sekonder osteoporoz çeşitli ilaçlar veya hastalıklara bağılı gelişen osteoporozdur.

Osteoporoz tanısı, düşük enerjili travma sonucu kırık gelişmesi veya kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi ile konmaktadır. Kırık için risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir [58]. KMY ölçümünde günümüzde en sık kullanılan yöntem Dual enerjili X ray absorpsiyometri (DXA)'dır [58]. DXA sadece tanıda değil, kırık riskini belirleme, tedavi kararı ve monitorizasyonu amacıyla da kullanılmaktadır. Kantitatif ultrason (US) ve kantitatif bilgisayarlı tomografi de diğer KMY ölçüm tekniklerindendir. DXA ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetrekareye düşen mineral miktarı gram olarak ifade edilir. DXA ile KMY ölçümünün aynı cinsiyetteki genç bireyler ile kıyaslanarak standart sapma olarak hesaplanması T skoru olarak belirtilir. T skorunun 2,5 standart sapma ve altında olması osteoporoz olarak tanımlanır. KMY ölçümünün -2,5 ile -1 standart sapma arası olması ise osteopeni olarak değerlendirilir. Z skoru aynı cinsiyetteki ve yaştaki bireylerin beklenen ortalamasından sapmayı gösteren parametre olup daha çok çocuk ve adölesanlarda kullanılmaktadır [58].

Tablo 4 :Kırık ilişkili klinik risk faktörleri

Yaş
Cinsiyet
Düşük VKİ
Kırık öyküsü
Ailede kalça kırık öyküsü
Glukokortikoid tedavisi (>5 mg/gün prednizolon veya eş değeri > 3 ay kullanımı)
Sigara kullanımı
Alkol kullanımı (>3 ünite / gün)
Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı
Romatoid artrit
Tedavi edilmemiş hipogonadizm
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Uzamış immobilizasyon
Organ nakli
Tip 1 veya Tip 2 Diabet
Tiroid hastalıkları
KOAH
HIV enfeksiyonu
<i>VKI: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HIV: Human immünodeficiency virüs</i>

Osteoporoz açısından hastaların öykü, fizik muayene, KMY ölçümü, seçili hastalarda vertebral görüntüleme ve Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) ile kırık riskinin değerlendirilmesi önerilir [62]. 65 yaş üstü tüm kadınlar ve 70 yaş üstü tüm erkekler, kırık için risk faktörü olan postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş erkekler, kırık öyküsü olan 50 yaş ve üzeri tüm bireylere KMY ölçümü yapılmalıdır [62]. Ayrıca fragilite kırığı, sekonder osteoporozu açan hastalık veya ilaç öyküsü olan premenopozal kadınlar veya erkeklere de DXA ile KMY bakılması önerilmektedir [62, 63].



Şekil 1 :Normal ve osteoporotik kemik elektron mikroskop görüntüsü [64]

OP'nin en önemli komplikasyonlarından biri kırık oluşumudur. KMY'deki yaşa göre hesaplanmış ortalamanın her bir standart deviasyon (SD) altında olmak kırık riskini 1,6-2,6 kat arttırmaktadır [65]. OP ilişkili kırıklar en sık vertebra, kalça ve ön kolda görülmektedir. Kırıklar neticesinde bu hastalarda kronik ağrı, engellilik ve ölüm oranlarında artış ile yaşam kalitesinde azalma meydana gelmektedir [62]. Kalça kırığı sonrası hastaların yalnızca %40'ının kırık öncesi durumuna dönebildiği bildirilmektedir [62]. Vertebral kırıklar genellikle asemptomatik olup sırtta ve belde lokalize mekanik ağrı ile prezente olan hasta grubu da mevcuttur. Vertebral kırıklara bağlı akciğer fonksiyonlarında azalma, kronik sırt ağrısı, boy kısalması, kifoz, abdominal distansiyon, engellilik ve ölüm meydana gelebilmektedir [66].

Tüm hastalar için önerilen koruyucu önlemler arasında yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesi, düzenli egzersiz yapılması, sigaranın kesilmesi ve alkol tüketiminin sınırlandırılması, düşmeye sebep olacak bireysel ve çevresel faktörlerin modifikasyonu yer almaktadır [62]. Elli yaş üstü ve osteoporoz için yüksek risk grubuna giren bireylerde; günlük 800-1000 mg kalsiyum ve 800IU D vitamini alınması önerilmektedir. Vertebra veya kalça kırığı olan, T skoru $\leq -2,5$ altında, osteopenisi olup DSÖ'ye göre 10 yıllık kalça kırık riski %3'ün , majör osteoporoz ilişkili kırık riski %20'nin üzerinde olan hastalara farmakolojik tedavi önerilmektedir. Postmenopozal osteoporozda bifosfonatlar, kalsitonin, östrojen veya hormon replasman tedavileri, raloxifen, doku selektif östrojen kompleksleri, parathormon

(PTH) analogu olan teriparatide, nukleer faktör kappa B reseptör aktivator ligandı (RANKL) inhibitörü olan monoklonal antikor denosumab tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu ilaçların fragilite kırığı olan veya olmayan osteoporotik hastalarda kırık riskini azalttığı gösterilmiştir [58].

2.3. İBH ve OP

Kemik kalitesi ve yoğunluğu biyokimyasal ve mekanik faktörler tarafından düzenlenen kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengeye bağlıdır. Sağlıklı bir kemikte yapısal bütünlük osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarının dengesi ile sürdürülmektedir [67]. Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunda görevliken osteoblastlar ise kollajen birikimi ve kemik mineralizasyonu ile yeni kemik oluşumunda rol alırlar [67]. Sağlıklı kemikte rezorbsiyon ve formasyon dengeli bir şekilde sürmelidir. Kemik metabolizmasındaki bu dengeyi bozan herhangi bir sebep sonucunda metabolik kemik hastalıkları meydana gelebilmektedir [67].

Osteoblastlar tarafından sentezlenen, osteoklast proliferasyonu ve aktivasyonunda rol alan RANKL ve yine osteoblastlar tarafından salgılanan ve RANK-RANKL birleşmesini inhibe ederek osteoklast aktivasyonunu önleyen osteoprotegerin (OPG) arasındaki denge kemik sağlığının temel belirleyicisidir. Çeşitli hormonlar, sitokinler, vitamin D, IL-1, TNF- α gibi proinflamatuvar medyatörler de bu dengeyi etkilemektedir [2, 68]. Kemik turnover etkileyen diğer faktörler ise Wnt/ β -Katenin sinyal yolağı ve osteositlerden salgılanan glikoprotein yapıdaki sklerostindir [2, 69]. Sklerostin; Wnt/ β -Katenin sinyal yolağını inhibe ederek osteoblastogenezis üzerine olumsuz etki eder. Mekanik yük ve parathormon (PTH) sklerostin düzeyleri üzerine negatif etkili bulunmuştur [2, 69].

İBH’da osteopeni/OP riskini arttıran pek çok faktör vardır. Bunlar arasında genel risk faktörlerinden olan vitamin D, kalsiyum, magnezyum veya potasyum eksikliği, azalmış güneş ışığı maruziyeti, sigara kullanımı, düşük pik kemik yoğunluğu, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), azalmış fiziksel aktivite yer alır [70].

İBH’da genel osteopeni/OP risk faktörleri dışında İBH ilişkili faktörler de kemik sağlığı üzerine etki etmektedir. Barsak inflamasyonuna sekonder hasar veya cerrahi

rezeksiyon nedeniyle malabsorbsiyon gelişmesi ve hastalık ilişkili sitokin salınımı İBH ilişkili osteopeni/OP risk faktörleri arasında sayılmaktadır [70]. Ayrıca dengesiz beslenme ve barsak disbiyozisi de bu hastalarda kemik sağlığı üzerine olumsuz etki etmektedir [70, 71]. İBH’da en önemli osteopeni/OP risk faktörü inflamasyonu baskılamak için sıklıkla tercih edilen glukokortikoid tedavileridir. Anti-TNF ajanların ise kemik sağlığı üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur [72, 73].

İBH’da hastalık aktivitesi; malnütrisyon ve VKİ’de düşüklük, ayrıca kas kütlelerinde azalma kemik sağlığına negatif yönde etki etmektedir [70]. Ayrıca erken başlangıçlı hastalık pik kemik kütlelerinin düşük olması ile ilişkilidir [70]. Sigara kullanımı ve azalmış fiziksel aktivite de bu olumsuz etkilere katkıda bulunur.

İBH’da kronik barsak inflamasyonu, T lenfosit aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımına yol açar [74]. TNF-alfa, IL-1 β , IL-6 preosteoblastlar tarafından RANKL üretimini artırarak RANK-RANKL birleşmesi ile osteoklastogenezisi başlatır. Sağlıklı kişilerde osteoblastlar tarafından salgılanan OPG ile RANK-RANKL birleşmesi engellenerek kemik rezorbsiyonunun önüne geçilir. İBH’da ise RANKL/OPG sistemindeki değişiklik kemik mineral yoğunluğunda düşüş olması ile karşımıza çıkmaktadır [74]. TNF- α osteoblast maturasyonunda önemli rolü olan R-spondin 2’yi (RSPO2) inhibe ederek kemik kütlelerinde azalmaya sebep olur [70]. TNF- α ayrıca sklerostin üretimini artırarak da kemik formasyonu üzerine negatif etki eder [74]. Th17 tarafından RANKL ekspresyonu artar ve indirek olarak osteoklastogenezis başlatılır [70, 75]. TNF- α , IL-1 β , IL-6 osteoklast aktivasyonu ve diferansiyasyonunu uyarırken, apoptozisini önler; aynı zamanda osteoblast diferansiyasyonunu inhibe ederek kemik rezorbsiyonunda rol alırlar [76]. Tanı anında, henüz daha tedavi almamış, glukokortikoid kullanmamış hastalarda dahi düşük KMY değerleri barsak inflamasyonunun da kemik sağlığını olumsuz etkilediğini göstermektedir.

İBH’da özellikle terminal ileumda inflamasyonun yoğun olması veya hastalık seyrinde geçirilen ileum rezeksiyonu nedeniyle safra tuzu emilimi azalarak yağda eriyen vitaminlerden olan D vitamini emilimi engellenir [74]. D vitamini, kalsiyum homeostazı ve immün sistem yanıtının düzenlenmesinde rol almaktadır [2].

Barsak mikrobiyomu ve patojenik organizmaların kemik sağlığı üzerine etkisi gösterilmiştir [2]. Yapılan birkaç çalışmada bazı bakterilerle kemik mineral yoğunluğu

arasında korelasyon olduğu görülmüştür [2]. McCabe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; *Lactobacillus* türü ile tedavi edilen erkek farelerde kemik yoğunluğunun arttığı ve TNF- α seviyelerinin baskılandığı gösterilmiştir [77]. Başka bir çalışma ise antibiyotik kullanımı sonrası farelerde *Firmicutes/Bacteriodes* oranının arttığı, barsak geçirgenliğinde artış ve femoral kemik yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir [78]. Antibiyotik ilişkili disbiyozisin osteoklast aktivitesinde artma ve osteoblast aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [78].

İBH'da glukokortikoid kullanımı kemik sağlığını olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Glukokortikoidler RANKL üretimini arttırıp, OPG'yi azaltarak osteoklastogenezisi artırır [2]. Osteoklastogenezisi uyarırken, osteoblast apoptozisi ve osteoblastogenez üzerine de negatif etki ederler [79]. Kas kütlesinde ve mekanik uyarılda azalma sonucunda osteositlerin apoptozise uğraması ile kemik kalitesinin azalması bir diğer glukokortikoid ilişkili mekanizmadır [79]. Glukokortikoidler hipogonadizme yol açarak da kemik sağlığını olumsuz etkilerler [79]. Glukokortikoidler ayrıca D vitamini katabolizmasının ve dolayısıyla kalsiyum emiliminin inhibe olması sonucunda PTH sekresyonu ile OPG azalması aracılığıyla da OP'ye katkıda bulunur [2, 79].

OP ve düşük kemik mineral yoğunluğu sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte kırıklar için majör risk faktörü oluştururlar [56].

OP'de altın standart tanı yöntemi DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümüne dayanmaktadır. DSÖ'ye göre KMY'nin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin ortalamasına göre 2,5 standart sapma ve altında olması OP olarak tanımlanmaktadır [6]. T skorunun -1 ile -2,5 standart sapma arası değerleri ise osteopeni olarak sınıflandırılmaktadır [80].

İBH'da DXA ile görüntüleme endikasyonu normal popülasyondan farklı değildir. Yaş, postmenopozal durum, devam eden glukokortikoid tedavisi, kümülatif glukokortikoid kullanımının 3 ayın üzerinde olması, düşük enerjili travmatik kırık öyküsü olması gibi durumlarda DXA ile KMY ölçümü yapılması önerilmektedir [5]. İBH'da daha erken yaşlarda osteopeni/OP görülebilmektedir.

İBH'da kemik kaybını önlemek adına genel önlemler olarak sigaranın bırakılması, ağırlık taşıyıcı egzersizler ve günlük 1 gr kalsiyum alımı önerilmektedir. Sistemik

steroid tedavisi alan hastalarda profilaktik olarak, tedavi boyunca D vitamini ve kalsiyum replasmanı yapılması önerilir. T skoru $-1,5$ altında olan hastalar rutin replasman tedavisi almalıdır [2]. Kırık öyküsü varsa farmakolojik tedavi önerilir. Premenopozal kadın ve genç erkeklerde görülen osteoporozda hastalık aktivitesini kontrol altına almak esassen, postmenopozal kadın ve kırık öyküsü olanlarda bifosfonat tedavisi önerilmektedir [67].

Tüm persistan aktif seyirli İBH olanlarda uzun süreli inflamasyona ve steroid tedavisine sekonder gelişen kemik kaybını önlemek için uygun olan en erken dönemde immünsüpresif tedavilere geçmek gerekmektedir. [5, 76].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma kapsamında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniklerinde takipli klinik, biyokimyasal, radyolojik, endoskopik ve patolojik olarak Avrupa Crohn ve Kolit Derneği kılavuzuna göre İBH tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. İBH tanısı alan hastalardan ise DXA ile KMY ölçümü yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda yer almaktadır. Çalışma için Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1.İBH tanısı alan 17 yaş ve üzeri hastalar
- 2.DXA ile KMY ölçümü yapılmış olan hastalar

Çalışmadan Dışlanma kriterleri

- 1.17 yaş altı hastalar
- 2.Malignite öyküsü olan hastalar
- 3.Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar
- 4.Hipertiroidi tanısı alan hastalar
- 5.Paratiroid adenom öyküsü olan hastalar
- 6.Önceden osteoporoz tanısı alarak bifosfonat veya denosumab tedavisi alan hastalar

3.2. Veri Toplama

Çalışmamızda hastaların demografik verileri, KMY ölçümünden 6 ay önce veya sonrasına ait laboratuvar değerleri, KMY ölçümleri, İBH tipi, tutulum yeri, aktivitesi, atak sayısı, cerrahi öyküsü, KMY ölçümüne kadar olan ve güncel ilaç öyküsü, ek hastalıklar, ekstraintestinal bulguları, postmenopozal durumu retrospektif olarak taranarak Hasta Değerlendirme Formuna kaydedildi. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup veriler hastanemiz Gastroenteroloji polikliniğinde takipli olan hastaların dosyalarından ve dijital hastane kayıt sisteminden toplandı. Hastalar Montreal Sınıflandırması'na göre ayrıldı. Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ise ÜK ve İK için Truelove and Witts (Tablo 5), CH için CDAI (Crohn's Disease Activity Index, Tablo 6) kullanıldı.

Glukokortikoid kullanan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde steroid azaltma şeması uygulanarak ortalama 2,5 aylık sürede steroid tedavisi kesilmektedir. Hastaların steroid kullanımları ay ve şema göz önünde bulundurularak kümülatif doz olarak hesaplandı. Budesonid kullanımı glukokortikoid kullanımına ve kümülatif steroid doz hesabına dahil edilmedi.

Tablo 5 : Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi, Truelove and Witts

	Hafif	Orta	Ağır
Kanlı dışkılama	<4	4-6	≥6
Nabız	<90/dk	≤90/dk	>90/dk
Vücut sıcaklığı	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C
Hemoglobin	>11,5gr/dL	≥10,5gr/dL	<10,5gr/dL
ESR	<20mm/saat	≤30mm/saat	>30mm/saat
CRP	Normal	≤30	>30

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Tablo 6 : Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi, CDAI

Klinik veya laboratuvar değişkenler	Ağırlık faktörü
7 gün boyunca her gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	×2
7 gün boyunca her gün karın ağrısı (0-3 arası puanlandırılarak)	×5
7 gün boyunca günlük genel iyilik hali (0:iyi ,4:çok kötü,0-4 arası)	×7
Komplikasyon varlığı*	×20
Diyare için antidiyareik ilaç kullanımı	×30
Abdominal kitle varlığı (0:yok , 2:şüpheli, 5:kesin)	×10
Hematokrit değeri erkeklerde <0,47, kadınlarda <0,42	×6
Hastanın bazal kilosundan sapma yüzdesi	×1
	Total skor
*Artralji veya artrit; iritis veya üveit; eritema nodosum , pyoderma gangrenosum veya aftöz ülser; anal fissür, fistül veya abse; başka yerde fistül; ateş. Her bir komplikasyon seti için 1 puan eklenir.	

3.3. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

DXA ile hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ölçümleri, T ve Z skorları kaydedildi. DSÖ'ye göre hastalar osteoporoz, osteopeni ve normal olarak ayrıldı [62] (Tablo 7). 20 yaşın üstündeki hastalarda osteoporoz tanısında T skoru dikkate alındı [81]. 20 yaşın altındaki, T skor hesaplanmayan hastalarda ise Z skoruna göre sınıflama yapıldı. Z skoru ≤ -2 olanlar osteoporoz , Z skoru -2 ile -1 arası olanlar osteopeni olarak kabul edildi [82].

Tablo 7 : DSÖ'nün KMY ölçümüne göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	KMY	T Skoru
Normal	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında veya üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Osteopeni (Düşük kemik kütlesi)	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi veya Yerleşmiş Osteoporoz	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık
KMY: Kemik mineral yoğunluğu, SD: Standart deviasyon		

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya katılan hastaların KMY ölçümünden 6 ay önce veya sonrasına ait 25-OH D, kalsiyum, hemogram, inflamatuvar belirteçlerden olan ESR ve CRP, albümin değerleri kaydedildi. Vitamin D düzeyi $<20\mu\text{L}$ olanlar vitamin D eksikliği, $20-29\mu\text{L}$ olanlar vitamin D yetersizliği, $\geq 30\mu\text{L}$ olanlar normal olarak sınıflandırıldı.

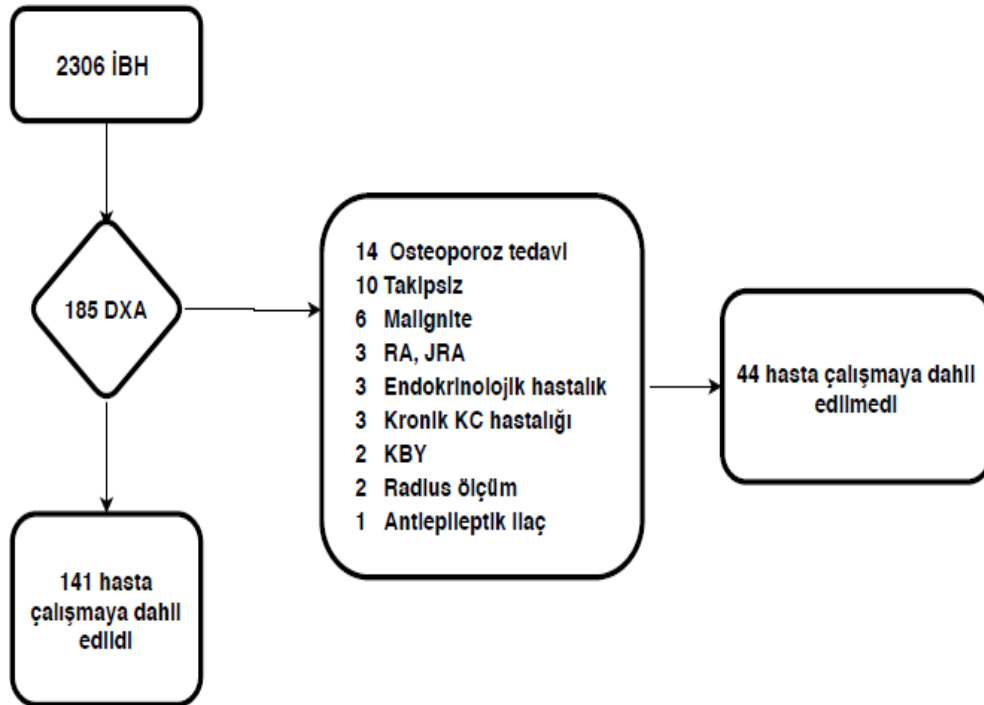
3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM®SPSS Statistics Version 23 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmamızda niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu bakılarak normal dağılım gösterenlere Pearson korelasyon , normal dağılım göstermeyenlere Spearman korelasyon yapılarak KMY ile ilişkisi araştırıldı. Normal dağılım gösterenler ortalama ve standart deviasyon (SD), normal dağılım göstermeyenlerde ortanca ve sınır değerler belirtildi. Hastaların demografik, klinik kategorik verileri ile femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamaları normal dağılım göstermesi ve kategori sayısı dikkate alınarak; normal dağılım gösterenlerde T testi ve One-Way ANOVA testi ile, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney-u ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı.

KMY ölçümü 20 yaş ve üstü bireylerde T skoruna, 20 yaş altı bireylerde Z skoruna göre normal, osteopeni ve osteoporoz olarak 3'e ayrıldı. Bağımlı değişkenimizin kategorik verilerle Ki-kare testi kullanılarak ilişkisi incelendi. Tüm istatistiksel analizlerde p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli 2306 İBH hastası incelendi. DXA ile KMY ölçümü olan 185 İBH hastasından 44'ü dışlanarak kalan 141 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışmaya alınan ve dışlanan hasta akış diyagramı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Katılımcı sayısı akış diyagramı

Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın; 67'si (%47,5) CH (40'ı kadın), 68'i (%48,2) ÜK (40'ı kadın), 6'sı (%4,3) İndetermine Kolit tanısına sahipti. Hastaların ortalama yaşı $42,8 \pm 14,0$ iken, 80'i (%56,7) kadın cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama VKİ $25,7 \pm 5,1$ kg/m²'dir. Hastaların ortalama 25-OH-D düzeyi $21,7 \pm 14,4$ µ/L olarak hesaplanmıştır. Hastaların 61'inin (%43,3) geçmişte veya güncel sigara kullanımı mevcuttur. İBH ortalama tanı süresi ise $5,7 \pm 5,6$ yıl olarak hesaplandı. Montreal sınıflandırmasına göre CH olanların 28'i (%41,7) ileal, 6'sı (%8,9) kolonik, 33'ü (%49,2) ileokolonik tutulumu sahipti. CH olanların arasında üst GİS tutulumu olan hasta yoktu. CH olanların 23'ünde (%34,3) inflamatuvar, 10'unda (%14,9) obstrüktif, 35'inde (%52,2) fistülizan seyir gözlemlendi. ÜK hastalarına bakıldığında ise Montreal sınıflandırmasına göre hastaların 5'i (%7,3) proktit, 33'ü (%48,5) sol, 30'u (%44,1) ekstensif tutulumu sahipti. Tüm hastaların 30'unda (%21,3) perianal hastalık mevcuttu. 141 hastanın 21'inde (%14,9) cerrahi öyküsü olup, bunların 18'i (%85,7) CH olanlardı. Sekiz (%5,6) hastaya ileum rezeksiyonu uygulanmış olup bu hastaların tamamı CH hastasıydı. Kalan 13 (%9,2) hastaya ise total/subtotal kolektomi uygulanmıştır. Hastaların medikal tedavilerine bakıldığında ise 20 hasta (%14,2) budesonid, 57 hasta (%40,4) prednizolon veya eş değerleri, 75 hasta (%53,2) azatioprin (AZA) ve 37 hasta (%26,2) biyolojik ajan kullanım öyküsüne sahipti. Biyolojik ajan kullanımı olan hastaların 9'unun (%24) biyolojik ajan değişikliği ihtiyacı olmuştur. Prednizolon kullanma süresi ortalama değer 2,5 ay (minimum:1, maksimum:240) olup, kümülatif doz ortalama değer 1260 mg (minimum:840, maksimum:28800)'dır. Güncel budesonid kullanımı olan 3 (%2,1), güncel prednizolon veya eş değeri kullanımı olan 15 (%10,6) hasta vardı. Hastaların 25'inde (%17,7) ekstraintestinal bulguya rastlanmış olup 21'i (%14,9) artrit ve/veya artraljiye sahipti. 1 hastada üveit, 1 hastada tromboembolik olay, 1 hastada ise PSK öyküsü mevcuttu. Hastaların 39'u (%27,6) KMY ölçümü sırasında postmenopozal dönemdeydi. Hastaların 61'inde (%43,3) osteopeni, 14'ünde (%9,9) osteoporoz görüldü. Hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8 : Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri

Yaş, Ort $\pm$ SD	42,8 $\pm$ 14,0
Cinsiyet, Kadın, n (%)	80 (56,7)
VKİ,kg/m ² , Ort $\pm$ SD	25,72 $\pm$ 5,1
Vitamin D düzeyi, μ /L, Ort $\pm$ SD	21,7 $\pm$ 14,4
Sigara, n (%)	61 (43,3)
Hastalık Tipi, n (%)	
CH	67 (47,5)
ÜK	68 (48,2)
İndetermine	6 (4,3)
Tanı Süresi, yıl, Ort $\pm$ SD	5,7 $\pm$ 5,6
CH tutulum yeri (Montreal), n (%)	
İleal	28 (41,7)
Kolonik	6 (8,9)
İlekolonik	33 (49,2)
Üst Gis	0 (0)
CH Davranış (Montreal), n (%)	
İnflamatuvar	23 (34,3)
Obstrüktif	10 (14,9)
Fistülizan	35 (52,2)
Perianal hastalık,n (%)	30 (21.3)
ÜK tutulum yeri (Montreal), n (%)	
Proktit	5 (7,3)
Sol kolit	33 (48,5)
Ekstensif	30 (44,1)
Cerrahi öyküsü, n (%)	21 (14,9)
CH, n (%)	18 (26,8)

Tablo 8'in devamı

Cerrahi tipi, n(%)	
İleum rezeksiyonu	8 (5,6)
Total/Kısmi kolektomi	13 (9,2)
Glukokortikoid öyküsü , n (%)	
Budesonid	20 (14,2)
Prednizolon	57 (40,4)
Glukokortikoid kullanma süresi, ay,	2,5
Ortanca değer	
Glukokortikoid kümülatif doz, mg,	1260
Ortanca değer	
Güncel glukokortikoid kullanımı, n (%)	
Budesonid	3 (2,1)
Prednizolon	15 (10,6)
AZA öyküsü, n (%)	75 (53,2)
Biyolojik ajan öyküsü, n (%)	37 (26,2)
Biyolojik ajan değişikliği, n (%)	9 (24)
EİM, n (%)	25 (17,7)
Artrit/Artralji, n (%)	21 (14,9)
Postmenopozal Durum, n (%)	39 (27,6)
Osteopeni, n (%)	61 (43,3)
Osteoporoz, n (%)	14 (9,9)
<i>Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, CH:Crohn Hastalığı, ÜK: Ülseratif kolit, AZA: Azatioprin, EİM: Ekstraintestinal manifestasyon</i>	

Hastaların sayısal değere sahip klinik ve biyokimyasal değişkenleri, femur boynu ve L1-L4 lomber KMY değerleri ile korelasyon analizinde değerlendirildi (Tablo 9). Korelasyon analizinde femur boynu KMY değeri ile yaş ($r:-0.249$, $p:0.005$) ve hastalık süresi ($r:-0.241$, $p:0.006$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. Femur boynu KMY ile VKİ arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi ($r:0.211$, $p:0.017$). Yine L1-L4 lomber KMY değerleri ile Anti TNF kullanma süresi

arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0.433, p:0.010). L1-L4 lomber KMY ile ESR değerleri negatif korele idi (r:-0.181, p:0.037). Femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ile glukokortikoid kullanma süresi ve kümülatif doz arasında ise anlamlı korelasyona rastlanmadı (p>0.05).

Tablo 9: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ile klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

	Femur Boynu KMY r (p)	L1-L4 Lomber KMY r (p)
Yaş	-0.249(0.005)*	-0.159(0.062)
VKİ	0.211(0.017)*	0.157(0.066)
Hastalık süresi	-0.241(0.006)*	-0.065(0.444)
Anti TNF süre	0.291(0.112)	0.433(0.010)*
ESR	-0.147(0.107)	-0.181(0.037)*
Glukokortikoid kullanma süresi	-0.182(0.198)	-0.171(0.207)
Glukokortikoid kümülatif doz	-0.182(0.196)	-0.186(0.169)

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, VKİ: Vücut kitle indeksi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

**p <0.05 düzeyinde anlamlıdır*

Normal dağılım gösteren veriler Pearson, normal dağılım göstermeyen veriler Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendi

İBH tanılı hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ölçüm ortalamaları demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleriyle kıyaslanarak, ilişkili faktörler incelendi (Tablo 10-12). İBH olan kadın hastaların femur boynu KMY ortalaması $0,846 \pm 0,155$ iken, erkek hastalarda bu değer $0,979 \pm 0,149$ olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0.001). L1-L4 lomber KMY ortalaması kadınlarda $1,030 \pm 0,160$, erkeklerde $1,112 \pm 0,151$ olup, her iki cinsiyet arasında anlamlı fark gözlemlendi (p:0.003). Kadın hastalarda hem femur boynu hem L1-L4 KMY ortalaması erkeklere göre anlamlı düzeyde düşüktü. Sigara içmeyen hastalarda femur boynu KMY ortalaması $0,878 \pm 0,176$ iken sigara içen hastalarda

0,930±0,156 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.017). Sigara içen ve içmeyen hastalarda L1-L4 KMY ortalamaları arasında anlamlı farka rastlanmadı (p:0.748). VKİ düşük olan hastalarda femur boynu KMY ortalaması 0,754±0,070, normal olanlarda 0,863±0,120, fazla kilolu olanlarda 0,948±0,191, obez hastalarda 0,914±0,166 olup ,gruplar arası anlamlı derecede fark vardı (p:0.006). Yapılan post-hoc analizde düşük VKİ'ye sahip hastalar ile normal VKİ olan (p:0.031), fazla kilolu olan (p:<0.001), ve obez hastalar arasında (p:0.005) anlamlı fark varken , diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. VKİ düşük olan hastalarda L1-L4 lomber KMY ortalaması 1,021±0,119, normal olanlarda 1,030±0,148, fazla kilolu olanlarda 1,095±0,182, obez olanlarda 1,086±0,135 olup, gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p:0.146). D vitamini eksikliği veya yetersizliği olanlar ile D vitamini düzeyi normal olan bireyler arasında KMY ortalamalarında istatistiksel bir fark saptanmadı (p:0.095 ve p:0.539). Premenopozal İBH hastalarının femur boynu KMY ortalaması 0,898±0,176 iken postmenopozal olanların ortalaması 0,797±0,120'di. Postmenopozal İBH hastalarının femur boynu KMY ortalamaları anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.006). Premenopozal İBH hastalarının L1-L4 lomber KMY ortalaması 1,083±0,155, postmenopozal olanların 0,969±0,144 olup, postmenopozal hastalarda L1-L4 lomber KMY ortalamaları anlamlı düzeyde düşüktü (p:0.001). ÜK/İK hastalarının femur boynu KMY ortalaması 0,928±0,151, CH olanların 0,875±0,178 olup, CH olanların femur boynu KMY ortalaması ÜK/İK olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.018). ÜK/İK hastalarının L1-L4 lomber KMY ortalaması 1,086±0,165; CH olanların 1,043±0,154 olup CH olanların L1-L4 lomber KMY ortalaması ÜK/İK olanlara göre düşük olmakla beraber iki grup arasındaki fark istatistiksel anlama ulaşmamaktadır (p:0.116). Montreal sınıflandırmasına göre ÜK ve CH'de tutulum bölgesine göre femur boynu KMY ve L1-L4 lomber KMY ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. CH davranışına göre femur boyun ve L1-L4 lomber KMY ortalamaları arasında da anlamlı fark yoktu (p:0.731 ve p:0.199). Perianal hastalığı olan ve olmayanlar arasında da hem femur boynu hem L1-L4 lomber KMY ortalamalarında fark saptanmadı. (p:0.177 ve p:0.121). Hastalık aktivitesine göre değerlendirme yapıldığında ise sadece CDAI'ye göre L1-L4 lomber KMY ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı

(p:0.035). Post hoc analizde ise asemptomatik CH olanlar (n:49) ile orta aktiviteli CH olanlar (n=3) arasında anlamlı düzeyde fark vardı. L1-L4 lomber KMY ortalaması asemptomatik hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p:0.016). Cerrahi öyküsü olmayan hastaların femur boynu KMY ortalaması $0,924\pm0,165$, cerrahi öyküsü olanların $0,798\pm0,128$ 'di. Cerrahi öyküsü olan hastalarda femur boyun KMY ortalaması anlamlı düzeyde düşük saptandı (p:0.001). Cerrahi öyküsü olmayan hastaların L1-L4 lomber KMY ortalaması $1,075\pm0,161$, cerrahi öyküsü olanların $1,016\pm0,158$ 'di. Cerrahi öyküsü olanlarda L1-L4 lomber KMY ortalaması düşük olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi (p:0.123). Aynı şekilde ileum rezeksiyonu içeren GİS cerrahi öyküsü olanların kolektomi geçiren hastalara göre hem femur boynu KMY ortalaması hem de L1-L4 lomber KMY ortalaması düşüktü, ancak istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamaktaydı (p:0.069 ve p:0.111). İlaç kullanımı açısından yapılan değerlendirmede güncel ve geçmişte prednizolon kullanma öyküsü olan hastaların prednizolon öyküsü olmayanlara göre femur boynu KMY ortalaması düşük olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi (p:0.845 ve p:0.789). Güncel prednizolon kullanımı ve geçmişte prednizolon kullanma öyküsü olan hastalar ile olmayanların arasında L1-L4 lomber KMY ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p:0.565 ve p:0.625). Prednizolona benzer şekilde AZA veya Budesonid öyküsü olan hastaların AZA veya Budesonid öyküsü olmayanlara göre femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalaması düşüktü, ancak istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi (p:0.263, p:0.621 ve p:0.427, p:0.218). Biyolojik ajan kullanım öyküsü olmayan hastaların femur boynu KMY ortalaması $0,922\pm0,175$, olan hastaların $0,853\pm0,127$ 'ydi. Biyolojik ajan kullanımı olan hastaların olmayanlara göre femur boyun KMY ortalaması anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.039). Biyolojik ajan kullanım öyküsü olmayan hastaların L1-L4 lomber KMY ortalaması $1,069\pm0,167$, olan hastaların $1,055\pm0,146$ 'ydi. Biyolojik ajan kullanım öyküsü olanlarda L1-L4 lomber KMY ortalaması düşüktü, ancak fark anlamlı düzeyde değildi (p:0.642). Biyolojik ajan değişikliği ihtiyacı olan hastalar ile olmayanlar arasında hem femur boynu hem L1-L4 lomber KMY ortalamaları açısından anlamlı düzeyde fark yoktu (p:0.404 ve p:0.391).

Tablo 10 : Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamalarının demografik ve biyokimyasal özelliklerine göre kıyaslanması

Klinik özellikler	Femur boynu KMY, Ort (SD)	p değeri	L1-L4 lomber KMY, Ort (SD)	p değeri
Cinsiyet,				
Kadın	0,846(±0,155)	<0.001*	1,030(±0,160)	0.003*
Erkek	0,979(±0,149)		1,112(±0,151)	
Sigara,				
Yok	0,878(±0,176)	0.017*	1,063(±0,165)	0.748
Var	0,930(±0,156)		1,072(±0,164)	
VKİ,				
Düşük	0,754(±0,070)	0.006*	1,021(±0,119)	0.146
Normal	0,863(±0,120)		1,030(±0,148)	
Fazla kilolu	0,948(±0,191)		1,095(±0,182)	
Obez	0,914(±0,166)		1,086(±0,135)	
Vitamin D düzeyi,				
Eksikliği	0,933(±0,193)	0.095	1,073(±0,167)	0.539
Yetersizliği	0,858(±0,128)		1,041(±0,146)	
Yeterli	0,907(±0,126)		1,081(±0,165)	
Postmenopozal durum				
Yok	0,898(±0,176)	0.006*	1,083(±0,155)	0.001*
Var	0,797(±0,120)		0,969(±0,144)	

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi

*p değeri <0.05 düzeyinde anlamlıdır

Normal dağılım gösterenlerde T testi ve ANOVA, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney-u ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı

Tablo 11: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamalarının klinik özelliklerine göre kıyaslanması

Klinik özellikler	Femur boynu KMY, Ort (SD)	p değeri	L1-L4 lomber KMY, Ort (SD)	p değeri
Hastalık Tipi,				
ÜK/İK	0,928(±0,151)	0.018*	1,086(±0,165)	0.116
CH	0,875(±0,178)		1,043(±0,154)	
ÜK Tutulum yeri,				
Proktit	0,942(±0,102)	0.218	1,074(±0,132)	0.067
Sol kolit	0,893(±0,131)		1,038(±0,145)	
Ekstensif	0,961(±0,161)		1,131(±0,171)	
CH Tutulum yeri,				
İleal	0,859(±0,207)	0.469	1,019(±0,167)	0.274
Kolonik	0,848(±0,109)		1,140(±0,153)	
İleokolonik	0,896(±0,163)		1,047(±0,142)	
CH davranışı,				
İnflamatuvar	0,877(±0,198)	0.731	1,033(±0,140)	0.199
Obstrüktif	0,836(±0,153)		0,980(±0,177)	
Fistülizan	0,907(±0,195)		1,082(±0,172)	
Perianal hastalık,				
Yok	0,857(±0,170)	0.177	1,023(±0,147)	0.121
Var	0,928(±0,203)		1,085(±0,179)	
Truelove-Witts,				
Hafif	0,946(±0,155)	0.503	1,090(±0,173)	0.962
Orta	0,919(±0,157)		1,083(±0,170)	
Ağır	0,860(±0,006)		1,059(±0,057)	
CDAI,				
Asemptomatik	0,857(±0,172)	0.392	1,022(±0,135)	0.035*
Hafif-orta	0,919(±0,187)		1,119(±0,196)	
Orta	0,963(±0,134)		1,232(±0,062)	
Cerrahi öyküsü,				
Yok	0,924(±0,165)	0.001*	1,075(±0,161)	0.123
Var	0,798(±0,128)		1,016(±0,158)	
Cerrahi yeri,				
İleum	0,733(±0,135)	0.069	0,945(±0,152)	0.111
rezeksiyon				
Kolektomi	0,837(±0,110)		1,059(±0,151)	

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, ÜK: Ülseratif kolit, İK: İndetermine kolit, CH: Crohn hastalığı, CDAI: Crohn Disease Activity Index

*p <0.05 düzeyinde anlamlıdır
Normal dağılım gösterenlerde T testi ve ANOVA, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney-u ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı

Tablo 12: Hastaların femur boynu ve L1-L4 lomber KMY ortalamalarının kullandıkları ilaçlara göre kıyaslanması

İlaç öyküsü	Femur boynu KMY, Ort (SD)	p değeri	L1-L4 lomber KMY, Ort (SD)	p değeri
Güncel				
Prednizolon,				
Yok	0,905(±0,168)	0.845	1,063(±0,160)	0.565
Var	0,886(±0,148)		1,089(±0,171)	
Prednizolon öyküsü,				
Yok	0,910(±0,175)	0.789	1,060(±0,162)	0.625
Var	0,893(±0,153)		1,074(±0,161)	
AZA öyküsü,				
Yok	0,925(±0,183)	0.263	1,073(±0,176)	0.621
Var	0,883(±0,147)		1,059(±0,148)	
Budesonid öyküsü,				
Yok	0,906(±0,160)	0.427	1,070(±0,164)	0.218
Var	0,879(±0,201)		1,029(±0,135)	
Biyolojik ajan öyküsü,				
Yok	0,922(±0,175)	0.039*	1,069(±0,167)	0.642
Var	0,853(±0,127)		1,055(±0,146)	
Biyolojik ajan değişikliği				
Yok	0,843(±0,125)	0.404	1,043(±0,148)	0.391
Var	0,887(±0,135)		1,092(±0,138)	

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, AZA: Azatioprin

*p: <0.05 düzeyinde anlamlıdır
Normal dağılım gösterenlerde T testi ve ANOVA, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney-u ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı

İBH olan hastalar KMY ölçümüne göre normal, osteopeni ve osteoporoz olarak sınıflandırılarak diğer klinik parametreler ile ilişkisi incelendi (Tablo 13-15). Kadın hastaların 36'sında (%45) osteopeni, 14'ünde (%17,5) osteoporoz saptandı. Post hoc analizde osteoporoz, kadınlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde daha sık görüldü (p: 0.001). Sigara içen hastaların 25'inde (%41,7) osteopeni, 4'ünde (%6,7) osteoporoz saptandı. Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında osteopeni/OP görülmesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0.133). VKİ düşük olan hastaların 6'sında (%50) osteopeni, 2'sinde (%16,7) osteoporoz ; normal olanların 27'sinde (%57,4) osteopeni, 6'sında (%12,8) osteoporoz; fazla kilolu olanların 21'inde (%36,2) osteopeni, 5'inde (%8,6) osteoporoz; obez olanların 7'sinde (%30,4) osteopeni, 1'inde (%4,4) osteoporoz saptandı (p: 0.003). Normal VKİ olanlarda fazla kilolu ve obez olanlara göre osteopeni anlamlı düzeyde daha fazlaydı. D vitamini düzeyine göre inceleme yapıldığında gruplar arasında osteopeni/OP görülme açısından anlamlı farka rastlanmadı (p:0.679). Postmenopozal hastaların 19'unda (%48,7) osteopeni, 11'inde (%28,2) osteoporoz saptandı. Postmenopozal kadınlarda postmenopozal olmayanlara göre osteoporoz anlamlı düzeyde daha fazla saptandı (p:0.004). Hastalık tipi, tutulum yeri, hastalık davranışı veya hastalık aktivitesi ile osteopeni/OP görülmesi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Cerrahi öyküsü olan hastaların 13'ünde (%61,9) osteopeni, 4'ünde (%19) osteoporoz saptandı. Cerrahi öyküsü olanlarda osteopeni/OP anlamlı düzeyde daha fazla görüldü (p: 0.006). İleum rezeksiyonu içeren GİS cerrahi geçiren hastaların 3'ünde (37,5) osteopeni, 4'ünde (%50) osteoporoz saptandı. Total/kısmi kolektomi geçiren hastaların 10'unda (%76,9) osteopeni gözlenirken, osteoporoz görülmedi. Post hoc analizde ileum rezeksiyonu içeren GİS cerrahi geçirenlerde kolektomi geçirenlerle göre osteoporoz görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksekti (p:0.033). Güncel ve geçmişte prednizolon ve budesonide kullanımı ile osteopeni/OP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. AZA veya biyolojik ajan kullanımı ile osteopeni/OP arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca biyolojik ajan değişikliği ile osteopeni/OP arasında da anlamlı ilişki yoktu.

Tablo 13 : Hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri ile osteopeni, osteoporoz ilişkisinin incelenmesi

Klinik özellikler	Normal n=65	Osteopeni n=61	Osteoporoz n=14	p değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	30(%37,5)	36(%45)	14(%17,5)	0.001*
Erkek	35(%58,3)	25(%41,7)	0	
Sigara, n (%)				
Yok	28(%40,6)	32(%46,4)	9(%13)	0.133
Var	31(%51,7)	25(%41,7)	4(%6,7)	
VKİ, n (%)				
Düşük	4(%33,3)	6(%50)	2(%16,7)	0.003*
Normal	14(%29,8)	27(%57,4)	6(%12,8)	
Fazla kilolu	32(%55,2)	21(%36,2)	5(%8,6)	
Obez	15(%65,2)	7(%30,4)	1(%4,4)	
Vitamin D düzeyi,n (%)				
Eksikliği	31(%48,4)	27(%42,2)	6(%9,4)	0.679
Yetersizliği	17(%41,5)	17(%41,5)	7(%17,1)	
Yeterli	13(%52)	12(%48)	0	
Postmenopozal durum; n (%)				
Yok	19(%48,7)	17(%43,6)	3(%7,7)	0.004*
Var	9(%23,1)	19(%48,7)	11(%28,2)	
VKİ: Vücut kitle indeksi				
P <0.05 düzeyinde anlamlıdır				
Ki kare testi kullanılmıştır				

Tablo 14: Hastaların klinik özellikleri ile osteopeni, osteoporoz ilişkisinin incelenmesi

Klinik özellikler	Normal n=65	Osteopeni n=61	Osteoporoz n=14	p değeri
Hastalık Tipi, n (%)				
ÜK/İK	37(%50,7)	31(%42,5)	5(%6,8)	0.165
CH	28(%41,8)	30(%44,8)	9(%13,4)	
ÜK Tutulum yeri, n (%)				
Proktit	3(%60)	2(%40)	0	0.258
Sol kolit	14(%42,4)	14(%42,4)	5(%15,2)	
Ekstensif	17(%58,6)	12(%41,4)	0	
CH Tutulum yeri, n (%)				
İleal	10(%35,7)	12(%42,9)	6(%21,4)	0.111
Kolonik	1(%16,7)	5(%8,3)	0	
İleokolonik	17(%51,5)	13(%39,4)	3(%9,1)	
CH davranışı, n (%)				
İnflamatuvar	9(%39,1)	11(%47,8)	3(%13)	0.388
Obstrüktif	3(%30)	4(%40)	3(%30)	
Fistülizan	17(%48,6)	15(%42,9)	3(%8,6)	
Truelove-Witts, n (%)				
Hafif	17(%54,8)	11(%35,5)	3(%9,7)	0.842
Orta	17(%45,9)	18(%48,6)	2(%5,4)	
Ağır	1(%50)	1(%50)	0	
CDAI, n (%)				
Aseptomatik	20(%40,8)	21(%42,9)	8(%16,3)	0.161
Hafif-orta	5(%50)	5(%50)	0	
Orta	2(%66,7)	1(%33,3)	0	
Cerrahi öyküsü, n (%)				
Yok	61(%51,3)	48(%40,3)	10(%8,4)	0.006*
Var	4(%19)	13(%61,9)	4(%19)	
Cerrahi yeri, n (%)				
İleum rezeksiyon	1(%12,5)	3(%37,5)	4(%50)	0.033*
Kolektomi	3(%23,1)	10(%76,9)	0	

ÜK: Ülseratif Kolit, İK: İndetermine Kolit, CH: Crohn Hastalığı, CDAI: Crohn's Disease Activity Index

$p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır

Ki kare testi kullanıldı

Tablo 15: Hastaların kullandıkları ilaçlar ile osteopeni, osteoporoz ilişkisinin incelenmesi

İlaç öyküsü	Normal n=65	Osteopeni n=61	Osteoporoz n=14	p değeri
Güncel Prednizon, n (%)				
Yok	60(%47,6)	55(%43,7)	11(%8,7)	0,185
Var	5(%35,7)	6(%42,9)	3(%21,4)	
Prednizon öyküsü, n (%)				
Yok	39(%47)	36(%43,4)	8(%9,6)	0,842
Var	26(%45,6)	25(%43,9)	6(%10,5)	
AZA öyküsü, n (%)				
Yok	32(%49,2)	26(%40)	7(%10,8)	0,734
Var	33(%44)	35(%46,7)	7(%9,3)	
Budesonid öyküsü, n (%)				
Yok	54(%46,6)	51(%44)	11(%9,5)	0,660
Var	9(%45)	8(%40)	3(%15)	
Biyolojik ajan öyküsü; n (%)				
Yok	49(%47,6)	42(%40,8)	12(%11,7)	0,880
Var	16(%43,2)	19(%51,4)	2(%5,4)	
Biyolojik ajan değişikliği, n (%)				
Yok	9(%32,1)	18(%64,3)	1(%3,6)	0,094
Var	7(%77,8)	1(%11,1)	1(%11,1)	
AZA: Azatioprin				
*p değeri <0.05 düzeyinde anlamlıdır				
Ki kare testi kullanıldı				

Çalışmamızda ayrıca, normal, osteopeni ve osteoporoz olarak üç gruba ayrılan hastaların klinik ve laboratuvar değişkenlerinin ortalamaları kıyaslandı (Tablo 16). KMY' si normal olan hastaların yaş ortalaması $40,2(\pm 12,8)$, osteopenisi olanların $43,7(\pm 16,1)$, osteoporozu olanların $51,8(\pm 14)$ 'di. Gruplar arası yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.027$). Post hoc analizde osteoporozu olan hastaların yaş ortalaması, KMY'si normal olanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti. KMY'si normal olan hastaların VKİ ortalaması $27,2 \text{ kg/m}^2 (\pm 5,3)$, osteopenisi olanların $24,4 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,6)$, osteoporozu olanların $24,5 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,6)$ 'ydi. Gruplar arası VKİ ortalamaları açısından anlamlı fark saptandı ($p:0.004$). Post hoc analizde osteopenisi olan hastaların VKİ'si, KMY'si normal olan gruba göre anlamlı düzeyde düşüktü. KMY'si normal olan hastaların hemoglobin (Hgb) ortalaması $13 \text{ gr/dL} (\pm 1,8)$, osteopenisi olanların $13,2 \text{ gr/dL} (\pm 1,6)$, osteoporozu olanların $11,8 \text{ gr/dL} (\pm 1,5)$ 'ydi. Gruplar arası Hgb ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlendi ($p: 0.024$). Post hoc analizde osteoporozu olan hastalarda Hgb değerleri, hem KMY'si normal olanlara hem de osteopenisi olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktü. KMY'si normal olan hastaların CRP ortanca değer $3,5 \text{ mg/dL}$, osteopenisi olanların 3 mg/dL , osteoporozu olanların $10,5 \text{ mg/dL}$ 'ydi. Gruplar arası anlamlı fark vardı ($p:0.049$). Post hoc analizde osteoporozu olan hastaların CRP değerleri, normal KMY'si ve osteopenisi olanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti. KMY'si normal olan hastaların ESR ortanca değer 19 mm/saat , osteopenisi olanların 22 mm/saat , osteoporozu olanların $44,5 \text{ mm/saat}$ olup, gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p:0.002$). Post hoc analizde osteoporozu olan hastaların ESR'si, KMY'si normal olan ve osteopenisi olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti. Albumin ve D vitamini düzeyleri açısından değerlendirme yapıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p:0.139$ ve $p:0.783$). Prednizolon kullanım süresi ve kümülatif doz açısından yapılan değerlendirmede de gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p:0.146$ ve $p:0.106$). KMY'si normal olan hastaların hastalık süresi ortanca değer 3 yıl, osteopenisi olanların 6 yıl, osteoporozu olanların 3 yıldır. Gruplar arası anlamlı düzeyde fark yoktu ($p: 0.346$).

Tablo 16 : Normal, Osteopeni ve Osteoporoz grubundaaki İBH hastalarının klinik, laboratuvar özellikleri

	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	p değeri
Yaş, Ort (SD)	40,2(12,8)	43,7(16,1)	51,8(14)	0.027*
VKİ, kg/m ² , Ort (SD)	27,2(5,3)	24,4(4,6)	24,5(4,6)	0.004*
Hgb, gr/dL, Ort (SD)	13,0(1,8)	13,2(1,6)	11,8(1,5)	0.024*
CRP, mg/dL, Ortanca	3,5	3	10,5	0.049*
ESR, mm/saat, Ortanca	19	22	44,5	0.002*
Albümin, gr/dL, Ortanca	4,4	4,4	4,1	0.139
25-OH-D, µ/L, Ortanca	19	20	20	0.783
Prednizolon kullanım süresi, ay, Ortanca	2,5	5	5	0.146
Prednizolon kümülatif doz, mg, Ortanca	1260	2520	2520	0.106
Hastalık süresi, yıl, Ortanca	3	6	3	0.346

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, Hgb: Hemoglobin, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

*p değeri<0.05 düzeyinde anlamlıdır

Normal dağılım gösteren verilerde Ortalama (SD), normal dağılım göstermeyenlerde Ortanca değer belirtilmiştir

Normal dağılım gösteren verilerde ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

İBH; relaps ve remisyonlarla seyreden, immün aracılı, kronik inflamatuvar barsak hastalık grubudur. İBH, düşük kemik kütlesine yol açan sekonder osteoporoz nedenlerindendir. Genel popülasyona göre İBH hastalarında düşük kemik kütlesi ve kırık görülme sıklığı artmıştır. Osteoporozun ciddi morbidite ve mortalite sebebi olması ve bu hastaların yönetimini zorlaştırması nedeniyle, İBH hastalarında bu durumun erken tanınması, ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve önlenmesi önem arz etmektedir. İBH’da osteopeni/OP görülmesi; hastalık ilişkili kronik inflamasyon süreci ile veya OP ilişkili diğer risk faktörlerinin bu hastalarda yaygın görülmesi ile ilişkili olabilmektedir. Literatürde bununla ilgili birçok çalışma vardır. Ancak hala kronik inflamasyon sürecinin kemik sağlığı üzerine etkisine dair veriler netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda kliniğimizde takipli İBH hastalarında osteopeni ile OP sıklığı ve ilişkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 61 (%43,3) hastada osteopeni, 14 (%9,9) hastada osteoporoz saptadık. Önceki çalışmalara bakıldığında ise çalışma popülasyonu ve dizaynına bağlı olarak değişmekle beraber İBH tanılı hastalarda %22-77 oranında osteopeni, %17-41 oranında osteoporoz görüldüğü bildirilmektedir [51]. Sheth ve arkadaşları, İBH hastalarının %32-36’sında osteopeni, %7-15’inde osteoporoz saptamışlardır [83]. Literatür ile kıyaslandığında İBH hastalarımızda osteopeni ve OP sıklığı diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar DSÖ’ye göre normal, osteopeni ve osteoporoz olarak ayrılarak incelendi. Osteopeni/OP genel risk faktörlerinden biri olan ileri yaş; normal KMY, osteopeni ve osteoporoz grupları arasında karşılaştırıldı. Sonuçta osteoporozu olan hastaların yaş ortalaması $51,8 \pm 14,0$ olup, normal KMY’si olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca yaş ile femur boyun KMY arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. Schüle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde osteoporozu olan hastaların yaşı diğerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir [84]. Tsai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar 50 yaş altı, 50-65 yaş arası ve 65 yaş üstü olarak gruplandırılıp kontrol grubu ile farka bakıldığında osteoporoz sıklığının 50-65 yaş arası hastalarda arttığı bildirilmiştir [85].

Çalışmamızda kadın İBH hastalarında erkeklere göre anlamlı düzeyde osteoporoz sıklığı daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Çalışmamızda kadınlarda hem femur boynu hem L1-L4 lomber KMY ortalamaları erkeklere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Tsai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde kadın İBH hastalarında erkeklere göre anlamlı düzeyde daha sık osteoporoz görülmüştür [85]. Osteoporoz için kadın cinsiyet risk faktörü olmakla beraber İBH hastalarında farklı sonuçların raporlandığı çalışmalar da vardır. Dar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde KMY ölçümleri anlamlı düzeyde olmamakla beraber kadınlara göre daha düşük bulunmuştur [86].

Çalışmamızda VKİ ile femur boynu KMY arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca VKİ düşük olan hastaların femur boynu KMY ortalamaları normal, fazla kilolu ve obez hastalara göre kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulundu. Bu ilişki diğer gruplar arasında gözlenmedi. Çalışmamızda osteopenisi olan grupta KMY'si normal olanlara göre VKİ anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Dar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ ile Z skorları arasında pozitif korelasyon mevcuttur [86]. Azzopardi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise CH hastalarının VKİ arttıkça T skorları da anlamlı düzeyde artmıştır [87]. Düşük VKİ; osteopeni/OP için bilinen risk faktörlerinden olmakla beraber İBH ilişkili faktörlerden de sayılabilir. CH'de kilo kaybı hastalık aktivitesini gösteren bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir. Semptomu olan hastalarda iştahsızlık ve kilo kaybı ile VKİ'de düşüklük olması beklenmektedir. İBH ilişkili intestinal inflamasyon veya cerrahi rezeksiyon sonrasında malabsorbsiyon ve malnütrisyon gelişmesi, aktif hastalık döneminde kilo kaybı olması bu hastalarda VKİ düşüklüğünün nedenlerindendir. Bu da osteopeni veya OP ilişkili olup çalışmamızda da VKİ ile düşük kemik kütlesi arasındaki bu ilişki gösterilmiştir.

İBH hastalarında D vitamini eksikliği, KMY düşüklüğünün en önemli nedenlerindendir. İBH hastalarında inflamasyon veya cerrahi rezeksiyon sonrası emiliminin azalması, diyetle alımın veya güneş ışığı maruziyetinin azalmasına bağlı 25-OH D düzeyi düşük olabilir. D vitamininin kalsiyum homeostazının sağlanması ile kemik sağlığı ve mineralizasyonu üzerine olumlu etkileri vardır. Ayrıca doğal ve kazanılmış immün sistem yanıtının düzenlenmesinde de rol almaktadır [2]. Yapılan bir çalışmada CH'de D vitamininin proinflamatuvar sitokinleri baskılayıcı özelliği

gösterilmiştir [88]. Çalışmamızda ise 25-OH D düzeyi ile osteopeni/OP arasında ilişki bulunamadı.. KMY'si normal olan, osteopenisi ve osteoporozu olan hastaların 25-OH D düzeyleri arasında fark yoktu. Çalışma kesitsel yapıldığından KMY ölçümleri sırasında osteopenisi olan hastaların %48,3'ü, osteoporozu olan hastaların %78,6'sı D vitamin ve/veya kalsiyum replasman tedavisi almaktaydı. Bu da gerçek 25-OH D eksikliği oranlarını değiştirerek, osteopeni/OP ile ilişkisini değerlendirmemizi etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda sigara ile osteopeni/OP arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, sigara içmeyen hastaların femur boynu KMY ortalamaları içenlere göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Çalışmamızda kadınlardaki sigara içme alışkanlığı erkeklere göre anlamlı düzeyde düşüktü ve kadın hastaların femur boynu KMY ortalamaları da erkeklerden anlamlı düzeyde düşüktü. Genel popülasyonda sigara osteopeni/OP için risk faktörü iken, bizim çalışmamızda farklı çıkması cinsiyetin sigara kullanımı üzerine etkisi ile açıklanabilir.

İBH tipi ile osteopeni/OP arasında anlamlı ilişkili bulunmadı. Ancak CH hastalarının femur boynu KMY ortalamaları ÜK/İK'ya göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. CH'de özellikle terminal ileum tutulumu ve inflamasyonu sonucu safra asit emiliminin bozulması ile yağda eriyen vitaminlerden olan 25-OH D'nin emiliminin ve dolayısıyla kalsiyum emiliminin etkilenmesi sebepler arasında sayılabilir. Ayrıca çalışmamızdaki cerrahi geçiren hastaların çoğunluğunu CH hastaları oluşturmaktaydı. Cerrahi sonrası hastalarda gelişen kilo kaybı ve VKİ'de düşüklük olması veya intestinal emilimin bozulması da bu sürece katkıda bulunmuş olabilir. CH hastalarında daha düşük KMY ortalamaları görülmesinin başka bir nedeni patogeneizde rol alan mekanizmadan kaynaklanabilir. CH hastalarında Th1 hücreleri inflamasyondan sorumlu tutulmaktadır. Th1 hücrelerinden salgılanan TNF- α etkisi ile osteoblastlardan RANKL ekspresyonu artmakta ve osteoklastogenezis başlamaktadır. Ayrıca TNF- α osteoblast maturasyonunda rol alan R-spondin 2'yi (RSOP2) inhibe ederek kemik kütlelerinde azalmaya sebep olmaktadır. ÜK'da ise Th2 görev almaktadır. Th1'den salgılanan sitokin profili osteoklastogenezisi başlatırken, Th2 ise buna karşı etki göstermektedir [70]. Tsai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH hastalarında ÜK'ya göre osteoporoz riski daha fazladır [85]. Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

ise; cinsiyet, hastalık aktivitesi, tutulum yeri, sigara alışkanlıkları, fiziksel aktiviteleri, VKİ, biyokimyasal parametreleri benzer CH ve ÜK hastalarının tanı anında vertebra ve ön kol Z skorları karşılaştırılmış; CH hastalarının ÜK'ya göre hem vertebra hem ön kol Z skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur [89].

Çalışmamızda İBH tutulum yeri ve osteopeni/OP arasında hem CH hem ÜK hastalarında önceki çalışmalara benzer şekilde ilişki saptanmadı. Jahnsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CH tutulum yerlerine göre KMY ortalamaları benzer bulunmuştur. Ayrıca ÜK hastalarında yine hastalık tutulum yerinin KMY üzerine etkisi gösterilememiştir [90].

CH davranışı ile osteopeni/OP ilişkisi saptamadık. Literatüre bakıldığında CH davranışı ve osteopeni/OP ilişkisini açıklayacak yeterince veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Azzopardi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CH hastalık davranışı ile T skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [87]. Ancak Miznerova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ileal/ileokolonik tutulumu olan obstrüktif CH hastalarında femoral Z skorları inflamatuvar ve penetran seyir gösterenlere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur [91].

Literatürde İBH hastalarında hastalık aktivitesi ile femur ve vertebral KMY ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Targownik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Harvey-Bradshaw, Powell-Tuck ve Manitoba Inflammatory Bowel Disease Inventory skorları hesaplanarak lomber vertebra, total kalça ve kalça boynu KMY değerleri ile korelasyonu incelendiğinde KMY ile hastalık aktivite skorları arasında korelasyon saptanmamıştır [92]. Bizim çalışmamızda da ÜK/İK için Truelove-Witts, CH için CDAI hesaplanarak hastalık aktivitesi ile osteopeni/OP ilişkisi araştırıldığında diğer çalışmalarla uyumlu şekilde anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç; çalışmamızın kesitsel olmasından dolayı hastalık aktivitesi ile ilgili verinin sınırlı olması ve skorların sadece o dönemi yansıtmamasından dolayı olabilir. Ancak asemptomatik CH hastalarının diğerlerine göre L1-L4 lomber KMY ortalamaları anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu durum hastaların çoğunluğunu asemptomatik vakaların oluşturması ile açıklanabilir. CH'de 3 orta şiddetli vaka varken, hiç ağır-fulminan vakamız yoktu.

İBH hastalarının tanı anında yani henüz tedavi almadığı dönemde dahi KMY'lerinin düşük olması inflamasyon sürecinin düşük kemik kütleline etkisi

olduğunu kanıtlayan bir bulgu olarak kabul edilebilir. İnflamasyonun göstergeleri olan CRP ve ESR değerlerinin yüksek olması hastalığın aktif olduğunu göstermektedir. Normal KMY'si olan, osteopeni ve OP grubu incelendiğinde; hem CRP hem ESR düzeyleri osteoporotik olan grupta diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti. İBH hastalarında kronik inflamasyon süreci kemik metabolizması üzerine bazı sitokinler aracılığı ile negatif etki etmektedir. Bu da kemik rezorbsiyonunu artırarak osteopeni/OP'ye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızda hastalık süresi ile osteopeni/OP ilişkisi de incelendi. Normal KMY, osteopeni ve osteoporozu olan İBH hastalarının hastalık süreleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak çalışmamızda Pollak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde hastalık süresi ile femur boynu KMY arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptadık [93]. Bu da hastalık süresinin yani kronik inflamasyona maruz kalma süresinin aslında kemik metabolizması üzerine olan negatif etkisini göstermektedir.

İBH'da ileum rezeksiyon öyküsünün düşük kemik kütlesi için prediktif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pascal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ince barsak rezeksiyonu öyküsü olan hastaların olmayanlara göre lomber vertebra Z skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur [94]. Çalışmamızdaki İBH hastalarının %14,9'unda cerrahi hikayesi olmuştur. Bu hastaların %85,7'sini CH hastaları oluşturmaktaydı. Cerrahi geçiren hastaların femur boynu KMY ortalamaları geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde düşüken, L1-L4 lomber KMY ortalamaları düşük olmakla beraber anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ayrıca cerrahi geçiren hastalarda anlamlı düzeyde daha çok osteopeni ve OP görülmüştür. İleum rezeksiyonu içeren GİS cerrahi geçiren hastaların hem femur boyun hem L1-L4 lomber KMY ortalamaları total/subtotal kolektomi geçirenlere göre düşük olmakla beraber anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ancak ileum rezeksiyonu içeren GİS cerrahi öyküsü olan hastalarda total/subtotal kolektomi geçirenlere göre anlamlı düzeyde daha çok OP görüldü. Çalışmamızda cerrahi öyküsü ve ileum rezeksiyon öyküsü olması osteopeni/OP ile ilişkili faktörlerdendir. Cerrahi geçirenlerin hastalık aktivitesinin yüksek olması, cerrahi sonrası gelişen malabsorbsiyon ve nütrisyonel eksiklikler, 25-OH D'nin emilimi ve dolayısıyla kalsiyum emiliminde azalma, VKİ'nin düşük

olması,fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörler bu hastalarda osteopeni/OP'ye yol açabilmektedir.

Glukokortikoid ilişkili OP en sık görülen sekonder osteoporoz nedenlerinden olup 50 yaş öncesi OP'nin en sık sebebidir [95]. İBH tedavisi ile ilişkili en önemli osteopeni/OP risk faktörlerden olan glukokortikoidler kemik üzerine doz ve süreye bağımlı olarak etki etmektedir. Yapılan bir metaanalizde lomber vertebra üzerine 3 ile 5. aylar arası 7,5 mg ve üzeri glukokortikoid kullanımının kontrol grubuna göre önemli derecede KMY'yi azalttığı gösterilmiştir [96]. Aynı çalışmada kümülatif ve günlük glukokortikoid kullanım dozunun hem lomber hem kalça KMY değerleri ile güçlü korele olduğu raporlanmıştır [96]. Glukokortikoid tedavisi başladıktan sonra ilk birkaç ay hızlı kemik kaybı olurken yaklaşık 1 yıldan sonra bu hız azalmaktadır [96]. Glukokortikoid tedavisi kesildikten sonra kırık riski ve kemik kaybı üzerine etkileri geri dönüşümlüdür. Bizim çalışmamızda İBH hastalarının %40,4'ünün prednizolon veya eş değeri glukokortikoid kullanım öyküsü mevcuttu. Üç aydan uzun, 5mg'dan fazla kullanımının OP için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda glukokortikoid kullanımı olan hastaların femur boynu KMY ortalamaları kullanmayan hastalara göre düşük olmakla beraber bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Normal KMY, osteopeni ve osteoporozu olan hastalara bakıldığında aralarında glukokortikoid kullanım süresi ve kümülatif dozu açısından anlamlı düzeyde fark olmadığını gördük. Ancak yine de osteopeni ve OP'si olan grupta normal KMY'si olan gruba göre hem glukokortikoid kullanım süresi, hem kullanılan glukokortikoid kümülatif doz daha fazlaydı. Silvennoinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH hastalarının ortalama glukokortikoid kullanma süresi 17 ay, ortalama kümülatif glukokortikoid dozu 4,8 gr'dır. 10 gr ve üzeri kümülatif glukokortikoid kullanımı olanlar ile 5 gr ve altı veya hiç kullanmayan hastalarla kıyaslanınca zayıf da olsa anlamlı düzeyde femur boynu ve lomber KMY ortalamaları düşük bulunmuştur [97]. Jahnsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise glukokortikoid kullanan CH hastalarında anlamlı düzeyde düşük kemik kütlesi saptanmıştır [90]. Ayrıca kümülatif glukokortikoid dozu ile lomber vertebra, total vücut KMY ve Z skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur [90]. Çalışmamızda glukokortikoid kullanımı ile osteopeni/OP arasında ilişki yoktu. Ancak çalışmamızda bu çalışmalara kıyasla

glukokortikoid kullanım süresi ve kümülatif doz daha azdı. Diğer yandan Bjarnason ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise glukokortikoid alan ve almayan iki grubun vertebral ve kalça T skorları arasında anlamlı fark yoktur. Ayrıca yaşam boyu kullanılan glukokortikoid dozu ve vertebral, kalça T skorları arasında da korelasyon bulunmamıştır. Glukokortikoid almayan, 1 gr altında glukokortikoid alan, 1-10 gr arası glukokortikoid alan ve 10 gr üstü glukokortikoid alanlar kıyaslandığında da kalça T skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [98]. Yine Bobby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hem CH hem ÜK olanlarda ortanca glukokortikoid kullanım dozu 4125 mg olarak hesaplandı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde glukokortikoid kullanımı OP için risk faktörü olarak tanımlanmadı [99].

Çalışmamızda hastaların güncel prednizolon veya eş değeri glukokortikoid kullanımı da incelendi. Güncel prednizolon kullanımı bize hastalık aktivitesinin o an için yüksek olduğunu göstermesi açısından fikir vericiydi. Güncel prednizolon kullanımı olan hastaların femur boynu ortalamaları güncel prednizolon kullanımı olmayanlara göre anlamlı düzeyde olmamakla birlikte düşük bulundu.

Çalışmamızdaki İBH hastalarının 37'sinin (%26,2) biyolojik ajan kullanma öyküsü vardı. Biyolojik ajan ihtiyacı olan hastaların femur boynu KMY ortalamaları biyolojik almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulundu. L1-L4 lomber KMY ortalamaları ise biyolojik ajan alan hastalarda daha düşük olmakla beraber bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Biyolojik ajanların inflamatuvar yanıtı baskılaması ile aslında kemik üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Anti-TNF kullanma süresi ile L1-L4 lomber KMY arasında pozitif korelasyon bulmamız da bu durumla açıklanabilir. Ancak çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastalarda KMY değerlerinin düşük olmasını; hastalığın aktif gidişatı ve inflamatuvar yükün fazla olması ile bu durumun kemik üzerine olan negatif etkisi ile açıklamak mümkündür. Diğer yandan çalışmamızda biyolojik ajan kullanımı ile osteopeni/OP arasında ilişki gösteremedik.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamızın kesitsel planlanması dolayısıyla hastalarla ilgili ulaşamadığımız verilerin olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Diğer bir kısıtlama ise İBH olanlarda glukokortikoid azaltma açısından önerilen doz şeması olmamasından dolayı glukokortikoid kullanım süresi ve dozu ile ilgili hesaplamanın tam olamayışıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda İBH ve ilişkili olabilecek demografik, klinik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi incelendi ve sonuç olarak yaş, postmenopozal durum, cerrahi ve ileum rezeksiyon öyküsü ile VKİ ve osteopeni/OP arasında ilişki saptandı. Ancak ilişkili faktörlerin prediktif gücünü gösterebilmek adına daha çok hasta ile ileri istatistiksel analizler yapılması gerekmektedir.

Osteopeni/OP, kırık oluşana kadar herhangi bir bulgu vermeyebilir. Ayrıca ileri dönemde tespit edildiğinde hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle İBH’da osteopeni/OP açısından farkındalık ve risk faktörlerinin belirlenmesi, uzun vadede hastaların ve komplikasyonların takibinde, gerekli önlemlerin alınmasında, erken dönemde tedavi planlamasında önem arz etmektedir.

Özellikle risk grubundaki hastalar öncelikli olmak üzere tüm İBH hastalarının hem ilk başvuru anında hem de uzun dönem takibinde osteopeni/OP varlığı ve gelişimi açısından tarama ve değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu amaçla prospektif, uzun dönem takip çalışmaları planlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Windsor, J.W. and G.G. Kaplan, *Evolving Epidemiology of IBD*. Curr Gastroenterol Rep, 2019. **21**(8): p. 40.
2. Sgambato, D., et al., *Bone alterations in inflammatory bowel diseases*. World journal of clinical cases, 2019. **7**(15): p. 1908.
3. Jairath, V. and B.G. Feagan, *Global burden of inflammatory bowel disease*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(1): p. 2-3.
4. Abraham, C. and J.H. Cho, *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2066-78.
5. Harbord, M., et al., *The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2016. **10**(3): p. 239-254.
6. Kanis, J.A., *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report*. WHO Study Group. Osteoporos Int, 1994. **4**(6): p. 368-81.
7. Farmer, M., et al., *The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3184-8.
8. Piovani, D. and S. Danese, *Inflammatory bowel disease: estimates from the global burden of disease 2017 study*. 2020. **51**(2): p. 261-270.
9. *GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(1): p. 17-30.
10. Ng, S.C., et al., *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet, 2018. **390**(10114): p. 2769-2778.
11. Tozun, N., et al., *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(1): p. 51-7.
12. Can, G., et al., *Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study*. Korean J Intern Med, 2019. **34**(3): p. 519-529.
13. Sairenji, T., K.L. Collins, and D.V. Evans, *An Update on Inflammatory Bowel Disease*. Prim Care, 2017. **44**(4): p. 673-692.

14. Malik, T.A., *Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors*. Surg Clin North Am, 2015. **95**(6): p. 1105-22, v.
15. Ananthakrishnan, A.N., *Epidemiology and risk factors for IBD*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **12**(4): p. 205-17.
16. Ramos, G.P. and K.A. Papadakis, *Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases*. Mayo Clin Proc, 2019. **94**(1): p. 155-165.
17. Cho, J.H., *The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(6): p. 458-66.
18. Nishida, A., et al., *Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Clin J Gastroenterol, 2018. **11**(1): p. 1-10.
19. Butto, L.F. and D. Haller, *Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence*. Int J Med Microbiol, 2016. **306**(5): p. 302-309.
20. Piovani, D., et al., *Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses*. Gastroenterology, 2019. **157**(3): p. 647-659.e4.
21. Mahid, S.S., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(11): p. 1462-71.
22. Xu, L., et al., *Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. 2017. **46**(9): p. 780-789.
23. Ungaro, R., et al., *Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2014. **109**(11): p. 1728-38.
24. Castano-Rodriguez, N., et al., *Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis*. Gut, 2017. **66**(2): p. 235-249.
25. Ortizo, R., et al., *Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017. **29**(9): p. 1064-1070.
26. Del Pinto, R., et al., *Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(11): p. 2708-17.
27. Song, C., et al., *Urban-rural environmental exposure during childhood and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **13**(6): p. 591-602.

28. Baumgart, D.C. and S.R. Carding, *Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology*. Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1627-40.
29. Macdonald, G., *Harrison's Internal Medicine, 17th edition*. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. Internal Medicine Journal, 2008. **38**(12): p. 932-932.
30. Gomollon, F., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(1): p. 3-25.
31. Veauthier, B. and J.R. Hornecker, *Crohn's Disease: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician, 2018. **98**(11): p. 661-669.
32. Gajendran, M., et al., *A comprehensive review and update on Crohn's disease*. Dis Mon, 2018. **64**(2): p. 20-57.
33. Flynn, S. and S. Eisenstein, *Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis*. Surg Clin North Am, 2019. **99**(6): p. 1051-1062.
34. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, *Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(7): p. 1088-1103.
35. Magro, F., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(6): p. 649-670.
36. Sturm, A., et al., *ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects*. J Crohns Colitis, 2019. **13**(3): p. 273-284.
37. Pardi, D.S., *Diagnosis and Management of Microscopic Colitis*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(1): p. 78-85.
38. Gajendran, M., et al., *A comprehensive review and update on ulcerative colitis()*. Dis Mon, 2019. **65**(12): p. 100851.
39. Le Berre, C., et al., *Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(1): p. 14-23.
40. Burri, E., et al., *Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update*. Digestion, 2020: p. 1-14.
41. Rubin, D.T., et al., *ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults*. Am J Gastroenterol, 2019. **114**(3): p. 384-413.

42. Harbord, M., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(7): p. 769-784.
43. Torres, J., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*. J Crohns Colitis, 2020. **14**(1): p. 4-22.
44. Sobrado, C.W. and L.F. Sobrado, *Management of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Clinical Update*. Arq Bras Cir Dig, 2016. **29**(3): p. 201-205.
45. Atzeni, F., et al., *Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(1): p. 20-3.
46. Sheth, T., C.S. Pitchumoni, and K.M. Das, *Management of Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterol Res Pract, 2015. **2015**: p. 387891.
47. Garber, A. and M. Regueiro, *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management*. Curr Gastroenterol Rep, 2019. **21**(7): p. 31.
48. Poddubnyy, D., et al., *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(10): p. 1616-22.
49. El Miedany, Y., et al., *The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(2): p. 311-7.
50. Sandborn, W.J., et al., *Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(2): p. 203-11.
51. Ali, T., et al., *Osteoporosis in inflammatory bowel disease*. Am J Med, 2009. **122**(7): p. 599-604.
52. Larsen, S., K. Bendtzen, and O.H. Nielsen, *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management*. Ann Med, 2010. **42**(2): p. 97-114.
53. Greuter, T., A. Navarini, and S.R. Vavricka, *Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. Clin Rev Allergy Immunol, 2017. **53**(3): p. 413-427.
54. Annese, V., *A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease*. Saudi J Med Med Sci, 2019. **7**(2): p. 66-73.

55. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.* J Hepatol, 2009. **51**(2): p. 237-67.
56. Krajcovicova, A., et al., *Decrease of trabecular bone score reflects severity of Crohn's disease: results of a case-control study.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018. **30**(1): p. 101-106.
57. Curtis, E.M., et al., *The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide.* Bone, 2017. **104**: p. 29-38.
58. Kanis, J.A., et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.* Osteoporos Int, 2019. **30**(1): p. 3-44.
59. Cooper, C., G. Campion, and L.J. Melton, 3rd, *Hip fractures in the elderly: a world-wide projection.* Osteoporos Int, 1992. **2**(6): p. 285-9.
60. Kanis, J.A., et al., *The components of excess mortality after hip fracture.* Bone, 2003. **32**(5): p. 468-73.
61. Johnell, O. and J.A. Kanis, *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures.* Osteoporos Int, 2006. **17**(12): p. 1726-33.
62. Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Osteoporos Int, 2014. **25**(10): p. 2359-81.
63. Raisz, L.G., *Clinical practice. Screening for osteoporosis.* N Engl J Med, 2005. **353**(2): p. 164-71.
64. Office of the Surgeon, G., *Reports of the Surgeon General, in Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General.* 2004, Office of the Surgeon General (US): Rockville (MD).
65. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.* Bmj, 1996. **312**(7041): p. 1254-9.
66. Lewiecki, E.M. and A.J. Laster, *Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4215-22.
67. Chedid, V.G. and S.V. Kane, *Bone Health in Patients With Inflammatory Bowel Diseases.* J Clin Densitom, 2019.
68. Lacey, D.L., et al., *Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab.* Nat Rev Drug Discov, 2012. **11**(5): p. 401-19.

69. Moester, M.J., et al., *Sclerostin: current knowledge and future perspectives*. *Calcif Tissue Int*, 2010. **87**(2): p. 99-107.
70. van Bodegraven, A.A. and N. Bravenboer, *Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease*. 2019.
71. Li, C., et al., *Gut microbiota composition and bone mineral loss-epidemiologic evidence from individuals in Wuhan, China*. 2019. **30**(5): p. 1003-1013.
72. Bernstein, M., S. Irwin, and G.R. Greenberg, *Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(9): p. 2031-5.
73. Abreu, M.T., et al., *Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease*. *J Clin Gastroenterol*, 2006. **40**(1): p. 55-63.
74. Briot, K., et al., *Inflammatory diseases and bone fragility*. *Osteoporos Int*, 2017. **28**(12): p. 3301-3314.
75. Ganesan, R. and M. Rasool, *Interleukin 17 regulates SHP-2 and IL-17RA/STAT-3 dependent Cyr61, IL-23 and GM-CSF expression and RANKL mediated osteoclastogenesis by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis*. *Mol Immunol*, 2017. **91**: p. 134-144.
76. Veerappan, S.G., et al., *Review article: the effects of antitumour necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **33**(12): p. 1261-72.
77. McCabe, L.R., et al., *Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice*. *J Cell Physiol*, 2013. **228**(8): p. 1793-8.
78. Schepper, J.D., et al., *Probiotic Lactobacillus reuteri Prevents Postantibiotic Bone Loss by Reducing Intestinal Dysbiosis and Preventing Barrier Disruption*. *J Bone Miner Res*, 2019. **34**(4): p. 681-698.
79. Buckley, L. and M.B. Humphrey, *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(26): p. 2547-2556.
80. Camacho, P.M., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016--Executive Summary*. *Endocr Pract*, 2016. **22**(9): p. 1111-8.
81. Ferrari, S., et al., *Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management*. *Osteoporos Int*, 2012. **23**(12): p. 2735-48.

82. Schüle, S., et al., *Prediction of low bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases*. United European gastroenterology journal, 2016. **4**(5): p. 669-676.
83. Sheth, T., C.S. Pitchumoni, and K.M. Das, *Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms*. J Clin Gastroenterol, 2014. **48**(4): p. 308-17.
84. Schüle, S., et al., *Widely differing screening and treatment practice for osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in the Swiss IBD cohort study*. Medicine, 2017. **96**(22).
85. Tsai, M.S., et al., *Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study*. Int J Clin Pract, 2015. **69**(2): p. 235-41.
86. Even Dar, R., et al., *Risk Factors for Low Bone Density in Inflammatory Bowel Disease: Use of Glucocorticoids, Low Body Mass Index, and Smoking*. Dig Dis, 2019. **37**(4): p. 284-290.
87. Azzopardi, N. and P. Ellul, *Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(6): p. 1173-8.
88. Iijima, H., S. Shinzaki, and T. Takehara, *The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012. **15**(6): p. 635-40.
89. Ghosh, S., et al., *Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis*. Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 1031-9.
90. Jahnsen, J., et al., *Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study*. Gut, 1997. **40**(3): p. 313-9.
91. Miznerova, E., et al., *The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease*. Bratisl Lek Listy, 2013. **114**(8): p. 439-45.
92. Targownik, L.E., et al., *Longitudinal change in bone mineral density in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease*. Calcif Tissue Int, 2012. **91**(5): p. 356-63.
93. Pollak, R.D., et al., *Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(9): p. 1483-90.
94. Frei, P., et al., *Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease*. Digestion, 2006. **73**(1): p. 40-46.

95. Briot, K. and C. Roux, *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000014.
96. van Staa, T.P., H.G. Leufkens, and C. Cooper, *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. Osteoporos Int, 2002. **13**(10): p. 777-87.
97. Silvennoinen, J.A., et al., *A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 1995. **37**(1): p. 71-6.
98. Bjarnason, I., et al., *Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 1997. **40**(2): p. 228-33.
99. Lo, B., et al., *Incidence, risk factors and evaluation of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease - a Danish population-based inception cohort with 10 years of follow-up*. J Crohns Colitis, 2020.