



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

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA OSTEOPOROZ**

**Dr. Mustafa AVCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2016**



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

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA OSTEOPOROZ

Dr. Mustafa AVCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA – 2016

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş .....	1
Genel Bilgiler.....	1
Crohn Hastalığı.....	2
Ülseratif Kolit.....	13
Osteoporoz.....	19
Gereç ve Yöntem .....	26
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	40
Teşekkür.....	47
Özgeçmiş.....	48

## ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik inflamasyon sonucu gelişen bir gastrointestinal sistem (GİS) hastalığıdır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her ikisinden ayırt edilemeyen indetermine kolit de (İK) bu grupta yer alır. İBH etiyolojisinden genetik, çevresel koşullar ve konak immün cevabı gibi faktörler sorumludur. İnflamatuvar barsak hastalıkları klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile teşhis edilirler.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) prevalansı normal olgularla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar barsak hastalıklarında düşük kemik yoğunluğu etyolojisinin bir ölçüde kortikosteroid (KS) kullanımı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, KS'lerin genellikle aralıklı olarak, kısa süreli yüksek dozun ardından hızla azaltılarak kullanılıyor olması nedeniyle İBH hastalarında düşük kemik yoğunluğu etyolojisi yalnızca KS kullanımına bağlı olmayıp, bu çok faktörlü sürece malabsorbsiyon nedeniyle D vitamini eksikliği, seks hormonları, hastalık aktivitesiyle ilişkili inflamatuvar sitokinler ve düşük vücut kitle indeksi (VKİ) gibi faktörlerin katkıda bulunabileceğine yönelik görüşler vardır.

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 01.01.2014 - 20.10.2015 tarihleri arasında başvurmuş olan 52 Ülseratif kolit ve 23 Crohn hastalığı olan toplam 75 inflamatuvar barsak hastası alındı. Hastalara femur ve vertebra DEXA ölçümleri 1 kez yapıldı. Değerlendirmede lomber total T ve Z, femur boyun T ve Z skorları ele alındı. Genç erişkine göre; T skor değeri 1 standart sapmaya (SD) kadar olanlar normal (+1 ile -1 arasında), T skor değeri -1 SD'den küçük ise osteopeni (-1 ile -2.5 arasında), T skor değeri -2.5 SD'den küçük ise osteoporoz göstergesi olarak kabul edildi. Hastalar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Crohn

ve Ülseratif kolit hasta gruplarında kemik mineral yoğunlukları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hem ÜK hem de Crohn hastalarında erkek ve kadın cinsiyetler arasında KMY ölçümleri bakımından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yine ÜK ve Crohn hastalarında hastalık aktivitesi ve uzun hastalık yaşı ile KMY arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Operasyon geçirmiş olmakla Crohn hastalarında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen ( $p>0.05$ ), ÜK hastalarında operasyon durumu ile düşük KMY arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlendi ( $p<0.05$ ). Kümülatif dozda ( $>5g$ ) kortikosteroid kullanımıyla Crohn ve ÜK hastalarında KMY arasında ilişki görülmedi ( $p>0.05$ ).

Bulgularımızda yalnızca opere olmuş ÜK hastalarında kemik mineral yoğunluğunun anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı ve osteoporoz arasındaki multifaktöriyel ilişkinin netlik kazanabilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu ve daha fazla değişkenin dahil edildiği kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, DEXA, Osteopeni, Osteoporoz

## SUMMARY

### Osteoporosis in Inflammatory Bowel Diseases

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic gastrointestinal system disorder develops a result of chronic inflammation involving various portions and layers of gastrointesinal tractus and presenting remissions and exacerbations. Ulcerative colitis (UC), Crohn disease (CD) and indeterminate colitis (IC) which can not be distinguished from both are involved in IBD. Factors in genetics, environment and host immune response are responsible for etiology of inflammatory bowel disease. IBD is diagnosed by clinical, endoscopic and histologic features.

Patients with IBD have an increased prevalence of reduced bone mineral density (BMD) compared with healthy controls. Although the reduced bone mineral density in IBD patients is thought to be related to natural attitude of disease, the use of long-standing and high dose of corticosteroids may play a role in this situation. However, steroids are usually spaced a short term to be used rapidly reduced after high-dose. Low bone density etiology of IBD patients is not only due to the use corticosteroids, this multifactorial malabsorption process due to vitamin D deficiency, sex hormones, inflammatory associated with disease activity and cytokines are opinions for could contribute to factors such as low body mass index.

In this study, who were admitted to Gastroenterology policlinic of Uludag University Medical Faculty Hospital between 01/01/2014 - 10/20/2015 dates, 52 ulcerative colitis and 23 Crohn disease total of 75 inflammatory bowel patients were taken. Dual energy X-ray absorbtometry (DEXA) was used to determine bone density and measurements were taken at vertebra and femoral neck. Measurements that were 1 standard deviation below the controls (t score -1SD) were considered as osteopenia and 2.5 standard deviations below the controls ( -2.5) were considered as osteoporosis. There

was no significant difference about gender distribution, age and BMI among patients ( $p>0.05$ ). Crohn's disease and ulcerative colitis patients was no significant difference in bone mineral density ( $p>0.05$ ). Both ulcerative colitis and crohn disease there were no significant differences in BMD measurements in men and women between the sexes ( $p>0.05$ ). Also there was no significant difference in BMD between disease activity and longer disease duration ( $p>0.05$ ). Although no significant relationship was found to have undergone surgery in Crohn's disease patients ( $p>0.05$ ), were observed in UC patients a statistically significant relationship between operating conditions with low BMD ( $p<0.05$ ). There was no relationship between BMD and cumulative doses ( $> 5g$ ) corticosteroid use in Crohn and UC patients ( $p>0.05$ ).

Our findings are only found that the bone mineral density significantly reduced in UC patients were operated. Inflammatory bowel disease and the number of patients in order to acquire more clarity multifactorial osteoporosis and more comprehensive studies of the relationship between variables to be included would be useful to do.

**Keywords:** Crohn disease, Ulcerative colitis, DEXA, Osteopenia, Osteoporosis.

# GİRİŞ

## 1. Genel Bilgiler

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal (GİS) kanalın kronik, idyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklardır. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik formdan oluşur. Ayırıcı tanının klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik özellikleri bazında yapılması, uygun kritik tedavi yaklaşımlarının farklı olduğu durumlarda özellikle önemlidir. Makroskopik ve mikroskopik olarak her iki hastalığa ait özellikleri de taşıdığı için net olarak sınıflandırılmayan, olguların %10-15'ini oluşturan klinik durum "indetermine kolit" olarak nitelendirilmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalığının etiyolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte etyolojide önde gelen hipotez gastrointestinal immun sistemdeki regülasyon bozukluğuna yol açan genetik predispozisyonu vurgulamaktadır. Genetik yatkınlıkla birlikte, çevresel ve konak immün cevabı gibi faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1). İBH tanısında patognomonik veya tanı koydurucu özel bir test olmadığından tanı hastalardaki klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik özelliklere göre konulur. Ülseratif kolit, kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden; kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse dek sindirim kanalını segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutan, transmural tutulum özelliği gösteren, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Her iki hastalığın ortak özelliği sindirim sistemi dışında bir çok organ ve organ sistemlerinde bulgularla seyredebilen sistemik hastalık olmalarıdır (2).

İnflamatuvar barsak hastalıklarının farklı bölgelerde, farklı yaş gruplarında ve farklı zamanlarda ortaya çıkışı arasındaki farklılıkları araştıran epidemiyolojik çalışmaların bu hastalıkların orijinini etkileyen faktörler açısından değerli ipuçları verebileceği düşünülmektedir.



## 2. Crohn Hastalığı

CH ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktüsü tutabilen, ekstraintestinal bulgulara yol açabilen, nedeni bilinmeyen kronik, transmural inflamasyonla karakterli bir İBH'dir. Tekrarlayıcı cerrahi girişim ve barsak rezeksiyonları gerektiren stenoz, apse ve fistül gibi komplikasyonlara yol açabilen ve yaşam kalitesini anlamlı olarak azaltan bir hastalıktır.

CH ilk olarak 1761 yılında Morgagni tarafından tanımlanmış, 1913 yılında İskoçyalı cerrah Dalziel interstisyel jejunit, ileit ve kolit'li 9 olguyu bildirmiştir. Arkasından New York Mount Sinai Hastanesi'nden Crohn, Ginzburg ve Oppenheimer ayrı bir klinik ve patolojik antite olarak benzer bulguları yeniden çeşitli makalelerde tanımlamışlardır (3). Hastalığın adı bu araştırmacılarından birisinin adıyla Crohn hastalığı olarak tanınmıştır.

### 2.1. Epidemiyoloji

CH'nin insidansı ilk tarif edildiği günden bu yana giderek artış göstermiş, 1980'li yıllarda ise bir plato çizmiştir (3). Genetik faktörler bu kadar hızlı değişemeyeceğinden bu artıştan kısmen çevresel faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dünyada CH insidansı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Bu durum hastalığın tarif, tanı ve kodlama farklılıklarına bağlı olabildiği gibi, genetik, çevre ve konak faktörlerine de bağlı olabilir. CH İskandinavya, İngiltere, Kuzey Amerika'da en sık, Güney Avrupa, Afrika ve Asya'da en düşük oranlarda bildirilmektedir (4).

CH'ye bağlı mortalite oranları ile ilgili çelişkili veriler vardır. Kopenhag'dan iyi tanımlanmış bir kohortta başlangıçta mortalitede bir değişiklik saptanmazken (5) takip süresi uzadığında 50 yaşından önce tanı konulan ve 20 yıldan uzun süredir hastalığı olan kadınlarda mortalitenin artış gösterdiği saptanmıştır (6).

İBH'de kadın erkek oranı genellikle eşit olarak kabul edilir. Ancak CH kadınlarda %20-30, ÜK ise erkeklerde %20-30 daha sık izlenmektedir (4).

CH en sık geç adolesan, erken erişkin yaş döneminde, ortalama 3. dekatta görülür. 55-65 yaşları arasında 2. bir pik izlenebilir (7).

## 2.2. Heredite

İBH olan hastaların akrabalarında hem CH hem de ÜK daha sık saptanır. İBH gelişimi açısından en büyük risk faktörü aile öyküsüdür (7). İBH olan hastaların I. derece akrabalarında yaklaşık %15 oranında İBH izlenir. İBH'nin identik ikizlerde, nonidentik ikizlerden daha sık (%17'ye karşı %5) olduğu saptanmıştır (8).

## 2.3. Çevresel risk faktörleri

Çevresel faktörler içerisinde en önemli etkenlerden biri sigaradır. Sigara içenlerde CH gelişme riski 2 kat daha fazladır (9). Özellikle bu ilişki kadınlarda daha belirgindir. CH nedeniyle cerrahi rezeksiyon sonrası sigaraya devam edilmesi, hastalığın nüks olasılığını artırır. Sigara içen Crohn hastalarında immunosupresif ajan kullanımı daha sıktır (10). CH kırsal yerlere göre şehirlerde daha sık görülmektedir (11,12). Çeşitli kohort çalışmaları oral kontraseptif kullanan kadınlarda CH riskinin arttığını göstermiştir (4). CH'nin seyri sırasında multifokal, mikrovasküler gastrointestinal infarktlar izlenebilir ve oral kontraseptifler buna katkıda bulunabilir ya da bunların neden olduğu geçici iskemi, mukozal bütünlüğü bozarak, luminal antijenlerin absorpsiyonuna neden olabilir (4).

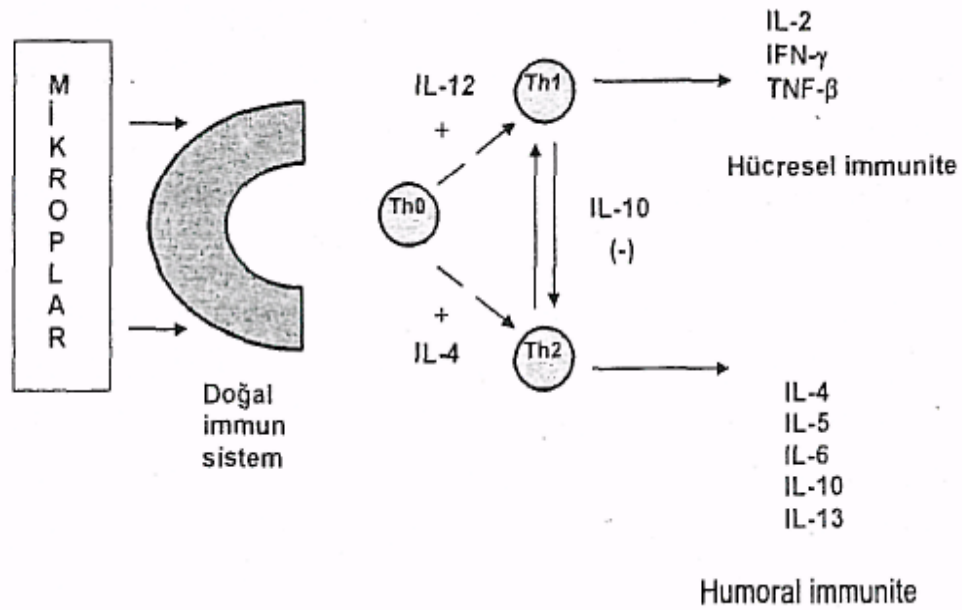
CH'de diyetin yeri yıllarca epidemiyolojik çalışmaların popüler konusu olmuştur ancak bu çalışmaların sonuçları kesin değildir. İBH ile diyet arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli biyolojik mekanizmalar vardır. Diyet antijenleri barsağa gelen bakteri dışı ve non-self antijenlerin en büyük kısmını oluşturur. CH'de süt proteinleri ve *Saccharomyces cerevisiae*'ye karşı antikorlar saptanmıştır (4,13). Ayrıca gıdalardaki katkı maddeleri vasküler ya da immun fonksiyonları etkileyen toksik ürünlerin oluşumuna neden olabilir. Diyetteki posa luminal mikroçevreyi etkileyebilir. İBH'de diyetin neden mi, sonuç mu, yoksa sadece birliktelik mi olduğu sorusu hala yanıt beklemektedir (4).

## 2.4. Etyoloji ve Patogenez

CH'de intestinal inflamasyon genetik olarak yatkın bir bireyde, enteral floraya karşı immun yanıtın bozulması sonucu oluşur. CH patogenezini

karmaşık olup, birbiriyle ilişkili genetik yatkınlık, enteral flora ve immün aracı doku hasarı (14) gibi 3 ayrı kısımdan oluşur .

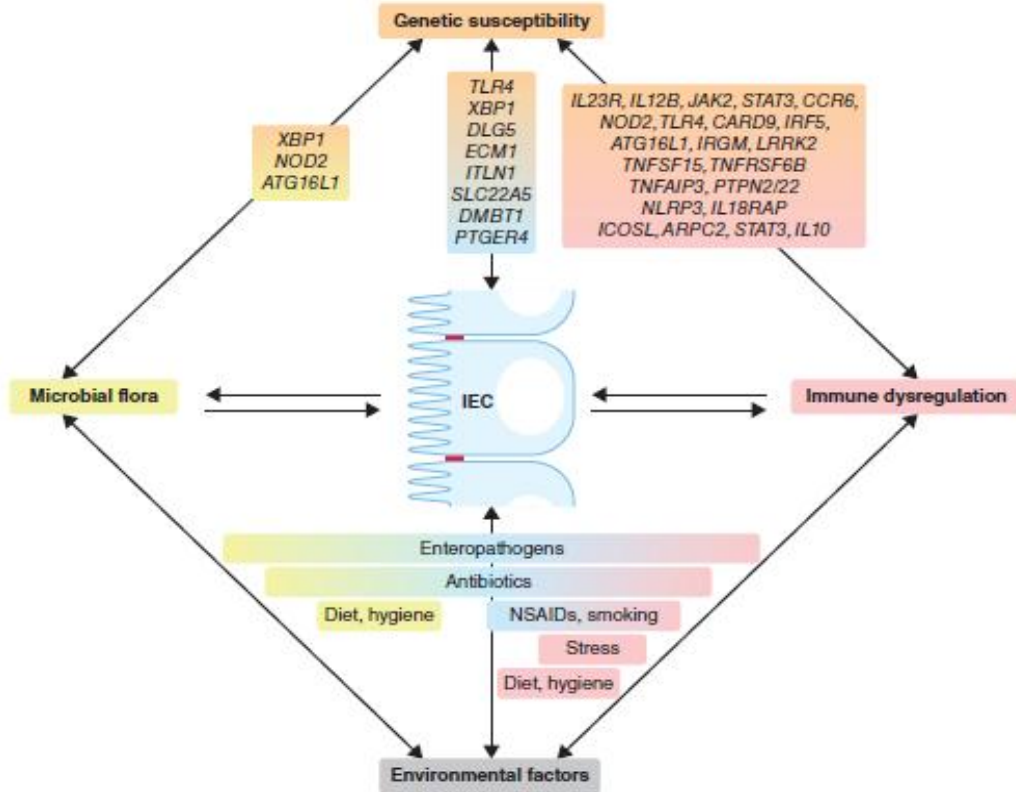
CH patogenezine genetiğin katkısı büyüktür. CH ve ÜK genetik olarak ilişkili gibi görünmektedir. Genetik faktörler CH'de ÜK'ye göre daha baskın bir role sahiptir. Ailesel görülme sıklığı da CH'de daha fazladır. Farklı genetik faktörler benzer bir klinikopatolojik sonuca neden olabilir. Hastalığın genetik dışında çevresel faktörler gibi nedenleri olabilir. Bir tek veya basit bir genetik model İBH'nin kalıtım modelini izah edemez. Genetik faktörler hem immün yanıt hem de intestinal mukozada farklı seviyelerde işlev görebilirler (4). Şekil 1'de mukozadaki Th1 ve Th2 immün cevap şeması görülmektedir. CH'de barsakta aktive olmuş Th1 hücrelerin varlığı görülürken, ÜK'de Th2 sitokinlerinin varlığı gözlenir.



**Şekil-1:** Th1 ve Th2 aracılı sitokin profilleri ve immün yanıtlar

CH'de 16. kromozomun perisentromik bölgesinde yer alan bölgeye İBH1 yatkınlık lokusuna (İBD1) adı verilir (14). 16. kromozomun perisentromik bölgesinde yer alan NOD2 (CARD15) mutasyonlarının CH ile ilişkisi ortaya konmuştur (15-17). NF-KB immunoinflamatuar yanıtların başlamasından sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür (14). NOD2 varyantları CH'nin %20'sinden azından sorumludur. CH ile ilişkili başka lokusların kromozom 12 (IBD2), 6 (IBD3) ve 14 (IBD4)'te yer aldıkları belirlenmiştir (14).

Sonuçta genetik, mikrobiyal ve çevresel faktörler (ör. sigara) arasındaki bu karmaşık ilişki, intestinal epitelyal bariyer ve mukozal immün sistemde bozukluğa yol açarak mukozal immün sistemin sürekli olarak uyarılmasına neden olarak kronik aktif bir inflamasyon ve doku hasarına yol açar (Şekil 2).



**Şekil-2:** İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezi.

**IEC:** İntestinal epitelyal hücreler. **NSAIDs:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar.

#### 2.4. Klinik Özellikler

CH'de belirgin semptomlar diyare, abdominal ağrı ve kilo kaybıdır. Tanı konulmadan önce hastalar, aylar veya yıllarca belirsiz abdominal ağrı ve aralıklı diyareden şikayet edebilirler. Kolon lezyonlarının hakim olduğu hastalarda rektal kanama, perianal fistül, toksik megakolon, deri ve eklem komplikasyonları görülebilir.

Diyare, CH olan hastaların hemen hepsinde olur, ancak diyarenin şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda ishal az hacimlidir, acil dışkılama ve tenesmus ile beraberdir. Rektum inflamasyonunun uzaması ve rektum

tabakalarında skar oluşması rektumun sertleşmesine neden olur. Rektumun rijit hale gelmesi inflamasyonun gerilemesini engelleyerek hastada inkontinans gelişmesine yol açar. İnce barsağa sınırlı hastalıkta dışkı daha hacimlidir, acil dışkılama ve tenesmus genelde görülmez. Terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu olan hastalarda ve terminal ileumun ağır tutulumu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir.

Abdominal ağrının tipi hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. İleal hastalığı olan hastalarda, yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı olur. Bu ağrı daralmış intestinal lümenin aralıklı olarak kısmi obstrüksiyonuna bağlıdır. Abdominal distansiyon, bulantı ve kusma karın ağrısına eşlik edebilir. Crohn hastalarının birçoğunda bir miktar kilo kaybı görülür. Bunun nedeni karın ağrısı, diyare, anoreksi, malabsorbsiyon veya oral alımın yetersiz olmasındandır. Ateş ve titreme varlığı genelde hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir (9). Ateş hastalığın alevlenmesinin ilk uyarıcısı olabilir (22).

CH 1998'de tutulum ve davranış açısından Viyana sınıflaması adı verilen bir sınıflandırmaya göre değerlendirilmektedir. CH'de Viyana sınıflandırması Tablo 1'de görülmektedir (18). Bu sınıflandırma hastalığın yaş, tutulum yeri ve klinik davranışı gibi 3 özelliğine göre yapılmıştır.

**Tablo-1:** Viyana Sınıflaması 1998- CH Tutulumu

1-Yaş (Age) <50 A1, >50 A2
2-Hastalığın tutulum yeri (Location) -L1 terminal ileum (ince barsağın 1/3'ten az kısmının tutulumu) -L2 kolon (çekum ve rektum arasında herhangi bir kolon tutulumu) -L3 ileokolonik - L4 üst gastrointestinal (terminal ileumun proksimalindeki tutulum- ek olarak terminal ileum ve kolon tutulumu olsun olmasın)
3-Klinik davranış (Behavior) -B1 striktür ve penetrasyon göstermeyen (İnflamatuvar) -B2 striktür oluşturan -B3 penetran

Hastaların yaklaşık %80'inde ince barsak ve genellikle distal ileum tutulumu vardır (%50 hastada ileokolit, yani hem ileum hem kolon tutulumu izlenir). İleoçekal bölgede lokalize hastalıkta appendiks olguların %50 sinde hastalığa katılır ve akut apandisit benzeri bir tablo oluşturur. Hastaların %20'sinde ise hastalık kolona sınırlıdır. Buna CH'nin kolonik tutulumu veya crohn koliti denir. Kolon tutulumunda ÜK'nin aksine %50 hastada rektum korunur. Hastaların %10 kadarında yalnızca perianal hastalık görülmektedir. CH ağız, dil, özefagus, mide ve duodenum gibi gastrointestinal kanalın daha proksimal bölümlerini de daha az sıklıkta olmak üzere tutabilir. Sadece gastroduodenal tutulum nadir görülür. Peptik ülser veya infiltratif kanseri taklit edebilir, ileum veya kolon tutulumu olmayan hastalarda ayırıcı tanı zordur (21).

Viyana sınıflamasında CH davranışının 3 ayrı tipi tanımlanmıştır: inflamatuvar, striktüran ve penetran. Zaman içinde hastalığın davranışı değişiklik gösterebilir (5). Louis ve ark. (19) tarafından 297 Crohn hastası tutulum yeri göz önüne alınarak Viyana sınıflamasına göre sınıflandırılmış ve ortalama 9 yıl süreyle izlenmiş, takip sonunda hastaların yaklaşık %16'sında tutulum yerinin birinden diğerine değişiklik gösterdiği gözlenmiştir.

CH'nin bir diğer özelliği arada normal mukoza alanlarının izlenebildiği atlayıcı alanların olmasıdır, yani tutulum süreklilik göstermez. Yüzeysel mukozal inflamasyon yerine transmural inflamasyona neden olur. Bu tip bir inflamasyon fibrozis ve obstrüksiyon bulgularına, serozayı aşarak mikroperforasyon, apse oluşumu ve çevre organlara fistülizasyona neden olabilir (20).

CH'de dudak, dişeti ve yanak mukozasında aftöz ülserler görülebilir. Batında hastalığın lokalizasyonuna göre hassasiyet vardır. Kalınlaşmış barsak ansları ve mezenterin kalınlaşması veya abse oluşumu sağ alt kadranda kitle palpe edilmesine neden olabilir. Anüs kenarında fistül ağzı, endurasyon, kızarıklık ve hassasiyet olması perianal hastalığı düşündürür.

Kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 vitaminin nütrisyonel eksikliği gibi nedenlere bağlı anemi görülebilir. Hafif lökositoz aktif hastalığı gösterir, ancak belirgin lökositoz abse varlığını veya Crohn hastalığının

süpüratif komplikasyonunu işaret eder. Eritrosit sedimentasyon hızı, hastalık aktivitesinde kullanılmaktadır, ileal hastalıkta kolon tutulumuna göre daha yüksektir. Albümin düşüklüğü malnütrisyonun sonucudur. 100 cm ve üzeri ileum rezeksiyonu B12 vitamini düzeyinin azalmasına neden olur (23).

CH'de ÜK gibi tekrarlayan ve alevlenip remisyona giren bir hastalıktır. Remisyonda olan ve tedavi almayan hastaların %30'u bir yıl içinde, %50'si de iki yıl içinde nüks eder. Tedavide etkinliği değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetini ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için hastalık aktivite indeksleri oluşturulmuştur. Bu indekslerden biri ve en sık kullanılanı 1976 yılında tanımlanan CDAI (Tablo 3), diğeri ise 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI) (Tablo 2). CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir (25-27).

**Tablo-2:** Harvey-Bradshaw Klinik Aktivite İndeksi (HBI) (24).

<u>Genel durum</u>	<u>Karın ağrısı</u>	<u>Dışkılama Sayısı</u>	<u>Abdominal Kitle</u>
Çok iyi	0	Yok	0
Hafif rahatsız	1	Hafif	1
Kötü	2	Orta	2
Çok kötü	3	Ciddi	3

Toplam skorda 5 puan ve üzeri aktif hastalık, 5 puandan daha azı remisyon kabul edilir.

**Tablo-3:** Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

<u>Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri</u>	<u>Faktör Ağırlık Katsayısı</u>
7 gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
7 gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arası değerlendirme)	x5
7 gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47, kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

(Skor:150 puan altı remisyon, 450 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirilir.)

## **2.5. Ekstraintestinal Bulgular**

Kas ve iskelet bulguları: CH'nin en sık izlenen ekstraintestinal bulgusu eklemlerle ilişkili olanlardır. Periferik veya axial tip olabilir. Periferik artropati büyük eklemleri simetrik olarak tutar. Axial artropati ankilozan spondilit veya sakroileit şeklindedir (26).

Mukoza ve deri bulguları: Ağızda aftöz ülserler sıktır. Yine CH'li olanlarda eritema nodozum, pyoderma gangrenozum ve sweet sendromu ÜK'den daha seyrek olarak bildirilmiştir (27,28).

Göz tutulumu: Episklerit ve iridosiklit/üveit İBH'li olanların yaklaşık %1-2'sinde izlenir (29).

Hepatobiliyer tutulum: En sık görülen karaciğer yağlanmasıdır. En prototipik olanı ise primer sklerozan kolanjit'tir. Hastalığın seyrinden bağımsız olarak ortaya çıkar (29,30). CH'de primer sklerozan kolanjit görülme oranı ÜK'den daha azdır.

## **2.6. Crohn Hastalığı'nda Tanı**

CH'nin tanısı temel olarak klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik bulgularla konur (31). Laboratuvar incelemeleri destekleyicidir.

### **2.6.1. Endoskopi**

CH tanısında yararlanılan endoskopik incelemeler: CH tanısında kolon ve terminal ileum'un endoskopik olarak değerlendirilmesi anahtar rolü oynar. Hastalara sıklıkla sigmoidoskopi veya kolonoskopi uygulanır. CH seyri sırasında %5'in altında izlenen üst GİS tutulumunu saptamak için hastalara üst GİS endoskopisi uygulanabilir. Günümüzde yeni geliştirilen kapsül endoskopisi (KE) tanıda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Mevcut veriler CH tanısında KE'nin tanıda diğer yöntemlerden daha yararlı ve önemli bir tanı aracı olduğunu göstermektedir. CH şüphesi olan bir hastada ince barsak pasaj grafisinin negatif olması hastada CH yok anlamına gelmemelidir (32).

Bunlar dışında endoskopi;

1. CH'ye bağlı komplikasyonların tanısında,
2. CH'ye bağlı kanama ve striktür gibi komplikasyonların tedavisinde,
3. İBH'de kolorektal neoplazi taramasında biyopsi alınması gibi nedenlerle de hastalara uygulanmaktadır.



CH'de endoskopik bulgular klasik olarak arada normal mukozanın izlendiği atlama alanları ile karakterlidir. İnflamasyon sıklıkla simetrik olarak ilerlemez. Crohn koliti'nde rektum genellikle korunur, hastalık en şiddetli çekum ve sağ kolondadır. Sıklıkla aftöz ülserler izlenir. Hastalık şiddeti artınca aftöz ülserler birleşerek daha büyük ülserlerin oluşumuna (serpinjinöz ülserler) neden olurlar. ÜK'dekilerin aksine CH'de ülserler tüm barsak duvarını tutabilir. Hastalık şiddeti ilerledikçe, submukozal ödem ve hasar mukozada "kaldırım taş" görünümünün oluşmasına neden olur.

### **2.6.2. Radyoloji**

Radyolojik görüntüleme yöntemleri:

1- Çift kontrast Baryum grafisi

2- İnce barsak pasaj grafisi veya enteroklizis

3- BT: Tanıda en yararlı radyolojik yöntemdir. Barsak duvarında kalınlaşma, mezenterik ödem, vasküler değişiklikler ve abse oluşumu ve fistülleri gösterebilir. Ayrıca safra kesesi taşları, üriner sistem taşları, hidronefroz, sakroileit gibi ekstraintestinal komplikasyonlar da BT ile saptanabilir.

4- MRG

5- USG

6- Ayakta direkt batin grafisi: Özellikle toksik megakolon'da tanı koydurucudur. Transvers kolon çapının 6 cm üzerinde olması ile tanı konur.

### **2.6.3. Seroloji**

Serolojik İBH belirteçleri olarak Crohn tanısı için en yaygın kullanılan ASCA (Anti-Saccharomyces cervisiae antikoru) Crohn hastalarının %35-50'sinde pozitif saptanmaktadır.

### **2.7. Crohn Hastalığı'nda Tedavi**

Son yıllarda katılan yeni ajanlarla, CH tedavisinde son derece önemli değişiklikler olmuştur (33). Tedavi seçimi hastalığın yayılımı ve şiddeti, hastanın önceki ve varolan tedavilere yanıtı, komplikasyonların varlığı, klinik amaç (indüksiyon ve remisyonun idamesi), ilacın yan etkilerine göre belirlenir (34).

Fistül, abse, striktür ve perforasyon gelişimi gibi komplikasyonlar tedaviyi zorlaştırmaktadır. Klinik belirtiler, hastalığın davranış şekilleri olan inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tiplere göre farklılık gösterir. CH tedavisinde, hastanın semptomlarının şiddeti ile hastalık aktivitesi arasında büyük ölçüde fark olması sık karşılaşılan bir problemdir. Şiddetli diyaresi ve ağrısı olan hastanın endoskopik ve radyolojik bulguları normal olabilir.

İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Remisyon tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler, metronidazol (10-20 mg/kg/gün), siprofloksasin (günde iki defa 500 mg) ve klaritromisindir. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları (meselazin, olsalazin) ve sulfasalazin kullanılmaktadır. Bu ajanlarla tedavi yetersiz kaldığında tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenir. Prednizona olan cevap, aminosalisilatlarla olan cevaba göre daha hızlıdır. Abdominal ağrı, ateş ve lökositozu olan Crohnlu hastalara, kortikosteroidler verilmeden önce absenin ekarte edilmesi gerekir. Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda, Azatiopurin veya 6-merkaptopurin gibi bir immünomodülatör başlanarak KS dozu mümkün olduğunca azaltılır veya kesilir. İmmünomodülatör tedavi ile bu hastaların yaklaşık %60'ından fazlasında kortikosteroidlerin kesilmesi başarıyla sağlanabilmektedir (35,36).

Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. Budesonidin %90'undan fazlası karaciğerden metabolize olmaktadır. CH'de kısa süreli budesonid kullanımının mesalaminden daha etkili, prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolitli Crohn hastalarında, bu tedavilere rağmen aktivite devam ederse infliksimab tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (37). Şiddetli veya fulminan hastalık, yüksek ateş, kaşeksi, kusma, rebound, hassasiyet, obstrüksiyon veya abse bulguları ve oral kortikosteroidlere rağmen devam eden semptomlar olarak tanımlanır. Bu hastalar agresif bir değerlendirme ve tedavi gerektirirler. Tedavinin temel taşı intravenöz (i.v.) kortikosteroidlerdir. Bazen cerrahi tedavi ve diğer tedavi yöntemlerini de uygulamak gerekebilir. Bu hastalar hastaneye yatırılmalı, intravenöz ilaç tedavisi yanında yine i.v.

hidrasyon verilmelidir. Bazı hastalarda transfüzyon gerekebilir. Obstrüksiyonlu veya abse bulguları olan hastalarda cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. İnfeksiyonu düşündüren yüksek ateş, toksik görünüm ve inflamatuvar kitle bulguları olan hastalara ampirik olarak intravenöz antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. Abseler cerrahi yolla veya perkütan olarak tedavi edilmelidirler. İntestinal obstrüksiyon bulguları olan hastalar aktif hastalık veya adhezyonlar açısından değerlendirilmelidirler. Barsak obstrüksiyonu, bağırsak istirahati ve nazogastrik tüp ile konservatif olarak tedavi edilebilir, kortikosteroid tedavisi gerektirmez. İnflamatuvar striktürü olan hastalar intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi edilmelidirler. Eğer 1 hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınamazsa bu olgularda siklosporin, tacrolimus veya infliksimab tedavisine geçilebilir (38). Medikal tedaviye yanıt alınamayan striktürlü hastalarda cerrahi olarak striktüroplasti tercih edilmeli, rezeksiyondan kaçınılmalıdır.

Fistülizan tip hastalığın tedavisinde antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin), immünomodülatörler (6-merkaptopurin, azatioprin) ve infliksimab kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası yoktur. İmmünomodülatör ilaçların idame tedavisinde kullanımı uzun dönemli fistülün iyileşmiş olarak kalma ihtimalini artırır. Perianal fistüller, abse ve süpürasyon ile birliktedirler ve cerrahi drenaj gerektirirler. Akıntının tekrarının önlenmesi için uzun süreli tedavi gerekir. Oktreotid ve intravenöz siklosporin kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında fistülün kapanması sağlanabilir (39). İnfliksimab tedavisi ile fistüllerin tedavisi dramatik olarak değişmiştir. 5 mg/kg dozundaki tek bir infüzyondan 4 hafta sonra yaklaşık olarak %70-80 oranında klinik cevap ve %25-30 oranında da klinik remisyona elde edilebilir. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların çoğunda histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme de sağlanmaktadır. Ancak nüksler sık olarak görülür ve 8 haftalık aralar ile tedavinin tekrarı gerekir (40).

Fistülün iyileşmesinden sonra uzun süreli idame için oral siklosporin 6 mg/kg/gün veya azatiopurin 2.5 mg/kg/gün ya da 6-merkaptopurin 1.5 mg/kg/gün kullanılması gerekmektedir. Siklosporin belirgin toksisitesi nedeni ile başlangıçta kullanılmamalıdır. Antibiyotikler, immünomodülatör ilaçlar ve

infilksimab tedavisinde başarısızlık olması durumunda siklosporin kullanılmalıdır. Oral takrolimus tedavisi de fistülizan CH'de etkili bulunmuştur. Klinik olarak selim fistüller, major semptom ve komplikasyonları olmadığı için medikal veya cerrahi tedavi gerektirmezler. Fibrostenotik tip hastalıkta mekanik tıkanıklık olur. Bundan dolayı tedavi genellikle cerrahidir (39).

Semptomlar kontrol edildikten ve remisyona ulaşıldıktan sonra ikinci amaç uzun süreli olarak remisyonu sürdürmektir. Sigara içilmesi nöksleri artırır ve bu nedenle kesilmesi tavsiye edilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları sınırlıdır ve Ülseratif kolitteki kadar belirgin değildir. Azatiopurin ve 6-merkaptopurin remisyonun idamesinde etkilidir. İnfilksimab kullanımı, CH'de idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir (41). Gelişmiş ülkelerde bu nedenle idamede infliximab kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu tedavi çok pahalı olduğundan immünomodülatörler tercih edilmelidir.

### **3. Ülseratif Kolit**

Birbirini izleyen alevlenme ve iyileşme dönemleri ile sürüp giden kronik bir hastalıktır. Bu hastalıkta sadece kolon tutulumu olur. Kolon mukozasının ve submukozasının yüzeysel bölümünde inflamasyon vardır. Daha derin kısımlar fulminan hastalık dışında tutulmaz. Hastalık %95 olguda rektumdan başlar, proksimale doğru yayılır, diffüz bir yayılım gösterir, lezyonların başladığı ve bittiği bölgeler arasında sağlam alan bulunmaz (tutulmuş devamlıdır) (42).

#### **3.1. Patoloji**

ÜK akut ve ağır hastalık durumları dışında sadece mukoza ile sınırlıdır. Ancak ağır hastalık durumunda ülserler transmural olabilir ve CH'de görülen lezyonlardan ayırt edilmeleri zordur.

Aktif ülseratif kolit, mukoza ve submukozadaki nötrofiller ve kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri (kript abseleri) ile belirlenir. Kript abseleri, Ülseratif koliti, CH'den ayıran önemli bir özellik olarak kabul edilmekle birlikte, Crohn hastalığında da görülebileceği unutulmamalıdır. Aktif dönemde kolon

mukozası hiperemik, konjesyonlu ve granüler görünümündedir. Vaskülarite artmıştır ve en ufak temas ile kanar. Hausrallar kaybolmuştur ve goblet hücre kaybı vardır.

Kronik hastalık döneminde, lümene doğru uzanan, mukoza rejenerasyonu ve proliferasyonundan oluşan polip benzeri oluşumlar görülür. Bunlar psödopolip olarak adlandırılırlar. Psödopolipler ÜK'nin lokal komplikasyonlarından ve sayıları rektumdan proksimale doğru artar. Psödopolip varlığı ÜK'yi düşündürmekle birlikte, kolonun CH'de de görülebilir.

Hafif şiddetli hastalıkta yüzeysel erozyonlar vardır, daha şiddetli hastalıkta ise ülserler genişler, ancak yüzeyledir. Muskularis mukozanın penetrasyonu ise genelde çok ağır hastalıkta olur. Normalde ince barsaklar tutulmaz, ancak nadiren de olsa pankolit durumunda hastalık ileoçekal valvde deformite ve genişlemeye neden olur. Bunun sonucunda da kolon içeriği terminal ileuma geri kaçarak back-wash ileitise neden olabilir.

Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilir. Bu durum kolon kanseri gelişimi açısından önemlidir. ÜK genellikle rektumdan başlar ve kolonun diğer segmentlerine yayılabilir. Hastalık sadece rektumu (proktit), proksimale yayılarak sigmoid kolonu (proktosigmoidit), splenik fleksuraya kadar olan bölgeyi (sol kolon tutulumu), transvers kolonu (yaygın kolit) veya çekuma kadar tüm kolonu (pankolit) tutabilir. Hastaların %40-50 kadarında proktit veya proktosigmoidit, % 20 kadarında pankolit, %30-40 kadarında da sol kolon tutulumu vardır. Hastalık distalde daha şiddetli seyreder (43,45).

### **3.2. Klinik Bulgular**

ÜK üç farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir; remisyon ve alevlenmelerle giden kronik intermittan tip, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterize kronik devamlı tip ve şiddetli tek bir atak ile karakterize akut fulminan tip. ÜK'de öncelikli semptom kanlı ve mukuslu diyaredir. Barsak hareketleri artmıştır. Fekal inkontinans ve acil dışkılama hissi hastanın günlük yaşamında sıkıntılar oluşturur (46).

Kolonun tamamı veya tamamına yakını tutulanlarda ateş, halsizlik, kilo kaybı ve alt kadranda görülen karın ağrısı gibi sistemik bulgular daha sık

görülebılır. Bazen rektumda da ağrı hissedilebilir. Sadece rektal tutulumu olanlarda ise rektal kanama, acil defekasyon yapma isteği, tenezm ve nadir olarak karın ağrısı görülebılır. Bazı hastalarda, özellikle yaşlılarda diyareden ziyade konstipasyon görölür, çünkü rektal spazm dışkıının pasajına engel olur.

ÜK genelde kansız diyareden kanlı diyareye doğru gelişen biçimde yavaş bir şekilde başlamakla birlikte, ilk atağı kanlı diyare ile hızlı başlayan bir seyirde gösterebilir. Hastalık rektuma lokalize proktitten pankolite kadar herhangi bir anatomik tutulumla ortaya çıkabilir. ÜK genellikle uzun sessiz periyotların arasında birkaç hafta ya da aylar süren ataklarla gidebilir.

Hafif şiddette hastalığı olan hastaların %90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Ancak bazı hastalarda semptomları kontrol altına almak mümkün değildir. Yaşlı hastalarda remisyon süresinin uzamasına rağmen tedaviye yanıtızlık fazladır. Orta ve ağır şiddetteki ÜK'de, etkilenmiş kolon bölgelerinde palpasyonla duyarlılık olabilir, rektal muayenede hassasiyet ve eldivende kan görülebılır. Ağır şiddetteki hastalıkta, ateş ve taşikardi sıktır (23).

Ağır şiddette atak geçirenlerde genel durumda bozukluk, ateş, taşikardi, hipotansiyon, sık dışkılamaya çıkma, karında distansiyon, timpanizm, barsak seslerinde azalma görölür. Sıvı kaybı, elektrolit dengesizliği, özellikle hipokalemi ciddi sorun oluşturabilir. Anemi, lökositöz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma ağır şiddetteki hastalığın durumunun tespitinde ve ağır alevlenmenin klinik seyrini takip etmede yararlıdır. Ülseratif kolitin aktivite derecesinin belirlenmesi için "Truelove-Witts" (Tablo 4), "Seo" (Tablo 5) ve "Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik İndeksi" gibi indekslerden yararlanılmaktadır (47,49).

**Tablo-4:** Truelove - Witts'in ÜK hastalık şiddeti sınıflandırması

<b>Hafif:</b> -Diyare: Günde 4 ten az, çok az miktarda kan
- Ateş: Yok - Taşikardi: Yok - ESR<30 mm/saat
<b>Şiddetli:</b> -Diyare: Günde 6 veya daha fazla kanlı dışkılama
- Ortalama akşam ateşinin 37.5 C nin üzerinde olması - Taşikardi: Ortalama kalp atımının 90/dk fazla olması - Anemi: Hgb < 8 g/dl - ESR>30 mm/saat
<b>Orta:</b> - Hafif ve şiddetli arasındaki aktivite

**Tablo-5:** SEO Klinik Aktivite İndeksi (KAİ)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
1.Kanlı gaita (yok/çok az: 0 , Var: 1)	x60
2.Günlük defekasyon sayısı (<4:1 , 5-7:2 , >8:3)	x13
3.Sedimentasyon (mm/h)	x0.5
4.Hemoglobin (g/dl)	x(- 4)
5.Albümin (g/dl)	x(-15)
6.Sabit	200

KAİ=1+2+3+4+5+200 (<150:hafif,remisyon, 150-220:orta, >220:aktif)

### 3.3. Laboratuvar Bulguları

Hastalığı hafif olanlarda hemotokrit, sedimentasyon ve albumin düzeyi normaldir, daha ciddi hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi ve sedimentasyon hızı artmış bulunur. Gaita kültürü negatiftir. Gaitada parazit yoktur. Clostridium difficile toksini negatiftir. Gaita mikroskopisinde bol eritrosit ve lökosit görülmesi inflamasyon göstergesidir.

### 3.4. Görüntüleme Yöntemleri

#### 3.4.1. Radyoloji

1- Mukozada bozukluk

a) Kolon kenarlarının bulanıklaşması, keskin çizgi halini kaybedişi. Tarak dişi görünümü en erken belirtidir.

b) Boşalma filmlerinde kolon yüzeyi granüler veya düzensiz şekil alır. Ekmek içi görünümü ya da bal peteği manzarası denir (Pseudopolipozise bağlı).

2- Haustraların silinmesi

3- Kolonun kısalması, kurşun boru görünümünü alması

4- Kolon çapının daralması, lokal darlık

5- Sağ kolon ve çekumda hastalığın olduğu vakalarda ileumun hastalığa katılması backwash ileit (ileum geniş ve rijiddir).

### **3.4.2. Endoskopi**

Akut kolitli hastalarda endoskopi, hastalığın yaygınlığını ve ciddiyetini tayine, iltihabı barsak hastalığını diğer kolitlerden ve Crohn'dan ayırmaya yardım eder. Hastalıklı alandan biyopsi alınmalıdır. Ciddi kolitte incelemeyi rektosigmoid incelemesi ve biyopsi ile sınırlandırmak kolon perforasyonu riskini azaltmak açısından uygundur, Kolonoskopi daha sonraya bırakılabilir.

### **3.4.3. Seroloji**

Serolojik İBH belirteçleri olarak en yaygın kullanılan pANCA, otoimmün bir test olup, ÜK olgularının %60-80'inde görülmektedir. Ayrıca hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanıma giren fekal belirteçler mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılan fekal kalprotektinin ÜK aktivasyonundaki sensitivite ve spesifitesi %93 olarak saptanmıştır.

### **3.5. Komplikasyonlar**

a) Toksik megakolon

b) Perforasyon

c) Kolonda darlık

d) Masif hemoraji

e) Kanser

Toksik megakolon: Kolitis ülserozanın nadir bir komplikasyonudur. Hastaların %2'sinden azında görülür. Pankolitli hastada görülürse de daha sınırlı hastalıkta da bildirilmiştir. Hastalığın her safhasında görülür. Mortalite açısından önemli bir tablodur.



Kanser: Kronik kolitis ülserozalı hastalarda kolon kanseri riski artmıştır. Uzun süre devam eden kolitis ülserozalı hastalarda uygun yaştaki nüfusuna göre kanser riski anlamlı olarak yüksektir. Yapılan çalışmalarda kanser riski 20 yıldan sonra %13, 30 yıldan sonra %34 bulunmuştur. Kolitis ülserozalı hastalardaki kolon kanseri sporadik kolon kanserinin aksine polipten değil düz displastik epitelden menşee alabilir. Yaygın kolitis ülserozalı hastalarda 7-8 yıldan sonra yıllık kolonoskopi takibi gerekir.

### **3.6. Tedavi**

ÜK'de tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumlu hastalarda tedavi gece uygulanan 5-ASA lavman veya fitillerinin verilmesidir. KS lavmanları da kullanılabilir. 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları distal kolonun 60 cm'ye kadar tutulduğu hastalıkta faydalıdır. Her ikisi beraber de kullanılabilir. Tedavide bir diğer yaklaşım da lavmanlarla beraber oral 5-ASA preparatlarının (2-4 gram/gün) kullanılmasıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın kolitli hastalarda tedaviye oral 5-ASA preparatları (2-4 gram/gün) veya sülfasalazin (3-6 gram/gün) ile başlanabilir. Bu tedaviye 3-4 hafta içinde yanıt alınmadığı zaman oral KS (1 mg/kg/gün prednizon) başlanmalıdır. Çoğu hasta oral prednizona birkaç gün içinde yanıt verir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon kademeli bir şekilde 1-2 haftada bir 5-10 mg azaltılarak kesilmelidir. Oral steroid tedavisi kesilen hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlere yanıt alınmazsa veya steroid kesildikten sonra hastalıkta tekrar alevlenme görülüyorsa bir immünomodülatör ajan (azatioprin 2 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 1-1.25 mg/kg/gün) tedaviye eklenmelidir. İmmünomodülatör ajanlardan yanıt alınmazsa siklosporin 4 mg/kg (ortalama 1 hafta) daha sonra 4mg/gün idame veya infliximab 5 mg/kg her iki ayda bir verilir. Bunlara cevapsız olgularda cerrahi düşünülür (50).

Ağır veya fulminan pankolitli hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidirler. Şiddetli pankolitli hastalarda kan kaybı önemli bir hospitalizasyon nedeni olmakla birlikte, geçmeyen diyare en sık hospitalizasyon nedenidir. Bu hastalara intravenöz KS (hidrokortizon 5

mg/kg/gün, metilprednizon 1 mg/kg/gün) tedavisi başlanmalıdır. Eğer malnütrisyon varsa total parenteral nütrisyon gerekebilir. Tedaviye 7-10 gün içinde yanıt alınamayan hastalarda intravenöz siklosporin (4 mg/kg/gün) veya infliximab 5 mg/kg başlanabilir. Eğer yine yanıt alınamazsa olgu kolektomi için cerrahiye verilmelidir. Ağır aktif ÜK'de olan hastalarda toksik megakolon olabileceği düşünölmelidir. Antikolinerjik ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolon geliştirme riskinden dolayı ağır ÜK'li hastalarda kontrendikedir (51,52). Aktif ÜK'de olan bir hastada akut alevlenme, hastalığın seyri dışında amebiazis, clostridium difficile koliti veya sitomegalovirus koliti gibi nedenlere de bağlı olabilir. Özellikle amebiazis İBH'li hastalarda yüksek oranda görölmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında amip enfeksiyonu ilk başvuruda saptanmaktadır. Bu durum tanıyı geciktirmekte ve zorlaştırmaktadır. Amebiazis tedavisi, özellikle steroid tedavisi gerektiren hastalarda daha zordur. Günümüzde, amebiazis tedavisinde ilk seçenek olarak metronidazol kullanılmaktadır. ÜK tedavisinde bütün hastalar idame tedavisi almalıdırlar. Oral 5-ASA ve sülfasalazin ile idame tedavi ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansını azaltır. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodölatör ilaçlardan biri (azatioprin, 6-merkaptopürin ve methotrexate) tedaviye eklenebilir (53,55).

#### **4. Osteoporoz**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanan osteoporoz (OP): Kemik dokusunun mikroyapısında bozulma sonucu kemik kırılğanlığına yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (56). Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle WHO, OP tanımında, radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpünün kullanıldığı, ışının dual fotonlu olduğu, küçük çaplı ancak daha yüksek doğrulukta olan kısa çekim sürelerine olanak tanıyan bir yöntem olan DEXA yöntemini kullanarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerini ve kırık varlığını

önermektedir. Buna göre erişkinlerde KMY'nin 1 SD altında olması "normal" - 1 SD ile -2.5 SD arasında olması "osteopeni", -2.5 SD'dan fazla olması "osteoporoz", bunun bir ya da daha fazla kırıkla birlikte oluşu "yerleşmiş osteoporoz" olarak kabul edilmektedir (57). OP yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ya da yapım/yıkım (turnover) hızına göre sınıflandırılabilir.

#### **4.1. Primer Osteoporoz**

Klinikte en sık 50-75 yaş arası kadınların neredeyse yarısında karşılaşılan, trabeküler kaybın, vertebra ve distal radius kırıklarının ön planda görüldüğü, genelde parathormonun baskılandığı tip 1 yani "postmenopozal osteoporoz"dur.

#### **4.2. Senil Osteoporoz**

70 yaşından sonra, kadın ve erkekteki sıklığı birbirine yakın, trabeküler ve kortikal kemik kaybının eşit, femur boynu ve pelvis kırıklarının daha sık olduğu, PTH ve ALP düzeylerinin hafif arttığı, serum D vitamini düzeylerinin azaldığı Tip 2 osteoporoz "senil osteoporoz"dur.

#### **4.3. Sekonder Osteoporoz**

Metabolik ve romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları ve çeşitli ilaçların kullanımı gibi bilinen bir sebebe bağlı olarak gelişen OP'dir (57,58). Osteoporoz prevalansı 50-59 yaş arası kadınlarda %40-55, 60-69 yaş arasında %75 ve 70 yaş üzerindeki kadınlarda %85-90 olarak bulunmuştur (59). ABD'de 50 yaşın üzerindeki beyaz kadınların %40, erkeklerin ise %13'ünde hayatları boyunca en az bir defa klinik bulgu veren fraktür geçirecekleri öngörülmüştür (60). OP kırıkları en sık omurga, kalça ve el bileğinde oluşmaktadır. Seksen yaş civarında kadınların %80'inde vertebra fraktürü görülebilmektedir. Kalça kırığı ise 80 yaş civarında %6-15 oranındadır ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir durumdur. Kırıktan sonraki 1 yıl içinde ölüm oranı %12-30 arasındadır. Ülkemizde kalça fraktürü nispeten daha azdır. Bunun nedeni yaşam süresi ve kalça aks uzunluğunun kısa oluşu ile VKİ yüksekliği olabilir (61,64). OP'de pek çok risk faktörü vardır. Düşük VKİ (<19) en önemlilerinden birisidir. Annede kalça fraktürü olması önemli bir genetik risk faktörüdür. Beyaz ırk, ileri yaş, tütün kullanımı,

amenore ya da erken menopoz da endojen risk faktörleri arasında sayılmaktadır (58). Menopoz kadınlarda önemli bir OP nedenidir. Ortalama menopoz yaşı; Amerika Birleşik Devletleri'nde 51 yıl, Ekmekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde  $45\pm 5$  yıl olarak bildirilmektedir (65). Menopoz yaşı; ovulasyon sayısı, emzirme, oral kontraseptif kullanımı, ırk, eğitim, boy, kilo, menarş yaşı, veya son gebelik yaşından etkilenmektedir. Sigara içiminin ise ovarial disfonksiyonu hızlandırdığı saptanmıştır (66).

Menopozun başlıca nedeni, yaşlanan overlerin foliküler atreziye bağlı olarak fonksiyonel özelliklerini kaybetmesidir. Böylece azalan östradiol (E2) seviyeleri, menopozal sendrom olarak adlandırılan; sıcak basmalarıyla karakterize vazomotor semptomlar, genital atrofi, psikolojik bozukluklar ve osteoporozu neden olur (67). Menopozu giren kadınların kemik kütlesi her yıl %1, ileri yaşlarda ise %5 oranında azalır. Kırkbeş yaş altında yapılan cerrahi menopozda ise bu oran %20'lere ulaşır. Geç puberte ve geç menarş postmenopozal dönemde OP ve kalça fraktür riskine neden olur. Kalsiyum ve D vitaminin az alınması, protein, fosfat, sodyum ve kafeinin fazla miktarda alınımı, alkol ve sigara kullanımı, fiziksel aktivite yetersizliği ve tiroid hormonları, steroidler gibi ilaçların kullanımının da risk faktörleri içerisinde yer aldığı gösterilmiştir (68). Kadında şişmanlık, multiparite, kaslı yapı, siyah ırk ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı OP'den koruyucu faktörlerdir. Osteoporozun obezlerde, zayıf olanlara oranla daha az görüldüğü bilinmektedir. Bu durumun artmış adipozite ve obeziteye bağlı mekanik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca obez kişilerdeki kemik mineral yoğunluğundaki artışın hiperinsülinemiyle, serum östrojen ve diğer serbest seks hormon konsantrasyonlarındaki artışla ve serum seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)'deki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Plazma leptin konsantrasyonlardaki artışın, obez kişilerde gözlenen kemik mineral yoğunluğu artışında kısmi bir role sahip olduğu düşünülmektedir (69). Kemik, statik bir doku değildir. Yapım ve yıkım olayları (remodeling) bir denge içinde sürer. Genel anlamda osteoporoz, bu dengenin kemik yıkımı lehine bozulması ve giderek kemik kütlesinin azalmasıdır (71).

Seks hormonları, iskeletin seksüel dimorfizmini sağlar, pubertede büyümenin ani hızlanmasını düzenler ve puberte sonrası epifizyal büyüme plaklarının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerin büyümesini sonlandırmada etkili olurlar. Sonraki yıllarda ise hem encondral, hem de intramembranöz kemik formasyonunu ve endokortikal kemik rezorpsiyonunu etkilerler. Adölesan periyotta kemik kütlesi uzun kemiklerde; kemik çapında, kortikal kemik kalınlığında ve trabeküler kemik kütlesinde devamlı bir artış gösterir. Yetişkin kadında östrojenin, trabeküler kemiğin yeniden yapılanmasında tonik bir supresyon sağlayarak ve osteoblast ile osteoklast arasındaki dengeyi koruyarak, kemik kitlesinin devamında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Östrojen, periferik monositlerdeki IL-1 adlı sitokini ve osteoblastlardaki diğer sitokinleri, bir çekirdek transkripsiyon faktörü olan östrojen reseptörü aracılığıyla doğrudan inhibe eder (67,70). TNF-alfa, GM-CSF ve IL-6, kemik yapım/yıkımı (turnover) üzerine etkileri olan diğer sitokinlerdir.

Östrojen eksikliği, bu sitokinlerin daha fazla yapılmasına yol açarak kemik dokusunu rezorbe eden osteoklastların oluşumunu teşvik eder ve kemik rezorpsiyonunun, kemik oluşumundan daha fazla olmasına yol açar. Östrojen ayrıca idrarla atılan kalsiyum miktarını azaltarak, böbreklerdeki kalsiyum homeostazisini dolaylı yoldan da etkileyebilir (71).

OP'nin klinikte en sık rastlanan semptomu sırt ve bel ağrısıdır. Ağrı makro veya mikrofraktürlerden, iskemik kemik ağrısından veya çevre yumuşak dokularda meydana gelen değişikliklerden kaynaklanabilir. Kompresyon fraktürleri sıklıkla alt torakal ile üst lomber vertebralar (T8-L3) arasında gelişir. Femur fraktürleri ise genellikle eşlik eden denge kusurlarından kaynaklanarak ev içinde düşmeler sonucu femur boynunda ya da intertrokanterik bölgede gelişir (72).

Tanısal yaklaşımlar risk faktörlerini içeren sorgu ve öykü ile başlar; boy, kilo ve deformitelerin gözleendiği fizik muayene ile devam eder, radyolojik değerlendirme (direkt grafiler), kan ya da idrar biyokimya testleri, KMY ölçümleri ve gereğinde kemik biyopsisi ile sonlanır.

Laboratuvarında tam kan ve idrar analizi genel değerlendirmenin bir parçasıdır. Yine serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, PTH, ALP ve D vitamini seviyeleri ile idrarda kalsiyum ve fosfat atılımı değerleri ayırıcı tanıda yararlıdır. Kemik döngüsünün belirlenmesi ve tedavinin takibinde kemik yapım (serum ALP, kemiğe spesifik ALP, osteokalsin, prokollajen peptitleri) ve yıkım parametreleri (serum tartarat rezistan asit fosfataz, tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptid, idrarda hidroksiprolin, piridinolin veya deoksipiridinolin, hidroksilizin, tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptitler, kalsiyum) önem kazanmıştır (73,74).

Postmenopozal osteoporozda biyokimyasal değişimler olarak serum 1,25 hidroksi vitamin-D3, kalsiyumun barsaktan Emilimi, östrojen (E2) düzeyleri azalmıştır; IL-1 düzeyleri ile idrar kalsiyum kaybı artmıştır (74,75).

KMY ölçümünde DEXA dışında duyarlılıkları ve kullanım seçenekleri değişmekle birlikte tek foton absorpsiyometri, kantitatif bilgisayarlı tomografi, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme, çift foton absorpsiyometri, nötron aktivasyon ve mikro MR gibi yöntemler de denenmektedir (76,77).

Kemik biyopsisi kemik dokusunun, kemik hücrelerinin ve kemik dinamiğinin analizini amaçlayan, genellikle iliak kabartıya uygulanan invaziv bir işlemdir. Kortekste inceleme ve trabekül sayısında azalma saptanır. Özellikle gençlerde OP varlığında, osteomalazi ya da paratiroid hastalığını ekarte etmek amacıyla, bazen de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır (78).

Korunma ve rehabilitasyon risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi ile başlar. Rehabilitasyon sürecinde ağrının azaltılması, fiziksel restorasyon, uygun egzersizlerin benimsetilmesi ve sakatlığın önlenmesi hedeflenir (78).

Osteoporoz tedavisinde amaç fraktürlerin önlenmesi, kemik kütlelerinin stabilizasyonu ve artışının sağlanması, iskelet deformitelerinin azaltılması ve azalmış fiziksel kapasitenin artırılması şeklinde özetlenebilir.

OP tedavisinde kullanılan ajanların çoğu kemik yıkımını inhibe eden ajanlardır. Bunların en az 3 yıl süreyle kullanılması sonucu KMY'de lomber

vertebralarda %5-10, femur boynunda daha az olsa da bir miktar artış meydana gelmesi beklenir (57).

Epidemiyolojik çalışmalar postmenopozal kadınlarda 7-10 yıl süreli hormon replasman tedavisi (HRT) alanlarda fraktür insidansında yaklaşık %50 oranında azalma olduğunu göstermiştir (79). Ancak HRT bırakıldığında hızla OP gelişme ihtimali ve uzun dönem kardiyovasküler komplikasyon riski nedeniyle 65 yaş üstü hastalarda kullanımı tartışmalıdır.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri ve bunların bir üyesi olan raloksifen kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojene agonist, meme ve endometriumda antagonist etki ile OP tedavisinde kullanıma girmiştir (80). Raloksifen ile tromboembolik olay sıklığında 3 kat artış bildirilmesi başlıca sakıncasıdır ve kırık riski üzerine uzun dönem sonuçları netleşmemiştir. Kalsiyum özellikle kortikal kemik kaybını azaltır. Diğer tedavilerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Tek başına yeterli değildir. Günlük ihtiyaca göre 1000- 1500 mg dozlarında verilir (57,81).

Yaşlılarda steroid yapısındaki vitamin D sentezi yetersizdir ve bu nedenle diyete eklenmesi gerekir. Güneş ışığına yeterince maruz kalınmaması ve böbreklerde aktif metaboliti olan kalsitrol de sentezlenemeyeceğinden osteoblast stimülasyonu geri kalacaktır. Bu nedenle bir günde 400-800 IU vitamin D ya da onun aktif metaboliti olan 0.25-0.5 mcg kalsitrol veya al fakalsitriol tedavi rejimlerine eklenebilir (57,81).

Alendronat, etidronat, risedronat gibi bifosfanatlar, kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanıp, osteoklast yoluyla oluşan kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek gösterdikleri antirezorptif etkiyle osteoporoz tedavisinde yaygın kullanılmaktadırlar (82).

Stronsiyum Ranelate, yalnızca Avrupa'da osteoporoz kullanımında onay almıştır. Postmenopozal osteoporozun tedavisinde ilk basamakta kullanılacak ilaçlar arasındadır. Kemik yıkımını azaltıp kemik yapımını artırabilen bir ilaçtır. Nadir bazı olgularda hipersensitivite sendromu gelişebileceğinden, cilt reaksiyonu gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi önerilir. Stronsiyum tedavisi sırasında kemik mineral yoğunluğundaki artışın önemli bir kısmı stronsiyumun kemik dokusundaki fiziksel etkisine bağlıdır.

Bu yüzden kemik mineral yoğunluğundaki artışın düzeyi kırık riskindeki aynı ölçüde azalmayı göstermez.

Parathormon tedavisi (teriparatid), kırıklarla seyreden ciddi osteoporoz olguları için tercih edilmesi önerilir. Rekombinant insan parathormonu veya fragmanlarının aralıklı olarak verilmesi kemik yapımını kemik yıkımına göre önemli ölçüde artırarak kemik kütlesini artırır. Günde 20 µg s.c. yolla uygulanır. Tedavi süresi 18 ay ile sınırlandırılmıştır.

Kalsitonin tiroid parafoliküller C hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapılı bir hormondur. Osteoklastların hareketini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Sentetik salmon ve insan kalsitoninleri terapötik amaçla 200 IU nazal olarak kullanılır. Akut dönemde analjezik etkinliği de olduğundan özellikle yatalak hastalarda s.c, i.m. ya da nazal olarak da kullanılabilir. Uzun süreli kullanımında direnç gelişimi konusu ile KMY açısından femurdaki etkinliği halen tartışmalıdır (83,84).

Düşük kemik döngülü OP'de temel bozukluk osteoblastik kemik yapımındadır. Bu durumda direkt osteoblastik kemik yapımını uyaran ajanlar kullanılmaktadır. Sodyum florid, anabolizan steroidler, ipriflavone, growth faktörler, statinler gibi deneysel çalışmalar sürdürülmektedir (84-86).

Osteoporozda egzersiz, spor ve fiziksel aktivitenin, kemik kütlesini arttırarak kırığı önlediği, kas gücünü, dayanıklılığını ve koordinasyonunu arttırarak düşmeyi önlediği, eklem fleksibilite ve stabilitesini arttırdığı, postürü koruyarak deformateleri engellediği, kardiyopulmoner dayanıklılığı arttırarak genel performansı yükselttiği ve emosyonel stabiliteyi sağlayarak kişinin kendine güvenini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (78).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 01.01.2014-20.10.2015 tarihleri arasında başvurmuş olan 52 Ülseratif kolit ve 23 Crohn hastalığı olan toplam 75 inflamatuvar barsak hastası alındı.

Hastalık tanısı klinik, radyolojik, endoskopik ve patolojik kriterlere göre konuldu. Tüm hastalarının değerlendirilmesinde klinik veriler, boy, kilo, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık tanısı, tutulum yeri, hastalık yaşı, hastalık aktivitesi, operasyon durumu, steroid kullanımı dikkate alındı. Tüm hastalara femur ve vertebra DEXA ölçümleri 1 kez yapıldı. Genç erişkine göre; T skor değeri 1 standart sapmaya (SD) kadar olanlar normal (+1 ile -1 arasında), T skor değeri -1 SD den küçük ise osteopeni (-1 ile -2.5 arasında), T skor değeri -2.5 SD den küçük ise osteoporoz göstergesi olarak kabul edildi.

CH'de klinik aktivitesi değerlendirilmesi için Harvey-Bradshaw İndeksi (Tablo 2) kullanıldı. Ülseratif kolit klinik aktivasyonu değerlendirilmesinde ise Seo İndeksi (Tablo 5) kullanıldı. Hastaların hastalık tutulum yerleri eldeki endoskopik, radyolojik ve histopatolojik verilere göre belirlendi.

DEXA QDR serisi kemik yoğunluğu ölçen röntgen cihazı ile bakıldı.

Eşlik eden sekonder osteoporoz nedeni olabilecek, kronik renal yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, malignensi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler " SPSS for Windows" (SP-SPSS versiyon 22) kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama±SD (standart sapma) ve ortalama±SEM (standart eror mean) olarak verildi. KMY ölçümleri ortalama±SD olarak verildi. Normal dağılım varsayımının sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda Student T testi istatistiği veya Mann

Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında oranları karşılaştırmak için, non parametrik yöntem olan ki-kare testi yapıldı. Kategorik ölçümler (cinsiyet, KMY, hastalık şiddeti, gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, VKİ, Kemik dansitometrisi, gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Bu karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunanların ikili karşılaştırmalarında elde edilen p değerleri önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03 Kasım 2015 tarihli ve 2015-19/18 no'lu karar ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya 23 Crohn'lu (15'i erkek) ve 52 Ülseratif kolit'li (31 erkek) toplam 75 kişi alındı. Crohn'luların yaş ortalaması  $40.52 \pm 13.47$  (22-67), Ülseratif kolit'lilerin yaş ortalaması  $41.35 \pm 12.08$  (20-71) idi. Çalışmaya katılan Crohn'luların VKİ  $23.37 \pm 4.92$  (17-34.8) Ülseratif kolit'lilerin VKİ  $25.53 \pm 4.44$  (14.3-35.6) olarak saptandı. Crohn ve ÜK hasta grupları arasında cinsiyet, yaş, VKİ yönünden anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo-6:** Hastaların demografik özellikleri

	Ülseratif kolit (n=52)	Crohn (n=23)	p
Cinsiyet (E/K)	31/21	15/8	0.646
Yaş (Yıl)	$41.35 \pm 12.083$	$40.52 \pm 13.477$	0.961
VKİ (kg/boy <sup>2</sup> )	$25.535 \pm 4.4445$	$23.370 \pm 4.9211$	0.385

Çalışmaya katılan hastaların tutulum yerlerinin sıklığı literatürle uyumlu saptandı. ÜK hastalarının 6'sı pankolit (%11), 10'u sol kolon tutumlu kolit (%19), 23'ü rektosigmoidit (%45), 13'ü proktit (%25)'li idi (Tablo 9). Crohn'luların ise 10'u ileokolik (%43), 7'si kolonik (%31), 6'sında ileal (%26) tutulum mevcuttu (Tablo 7,8).

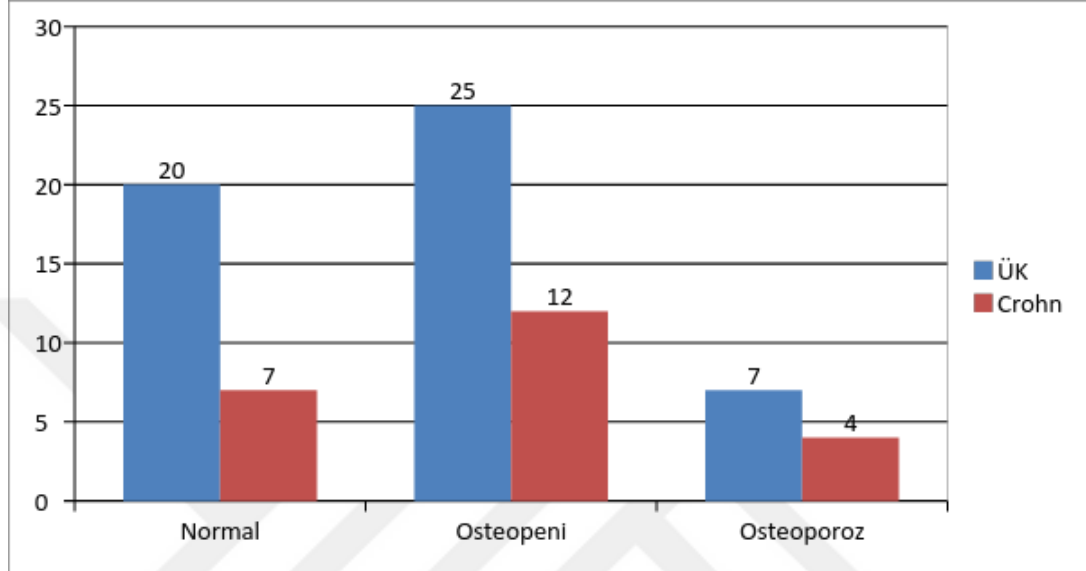
**Tablo-7:** Ülseratif Kolit hastalarının tutulum yerleri

Tutulum yeri	Pankolit	Sol kolit	Proktosigmoidit	Proktit	Toplam
Sıklık (%)	6 (%11)	10 (%19)	23 (%45)	13 (%25)	52 (%100)

**Tablo-8:** Crohn hastalarının tutulum yerleri

Tutulum yeri	İleokolik	Kolonik	İleal	Toplam
Sıklık (%)	10 (%43)	7 (%31)	6 (%26)	23 (%100)

Çalışmaya katılan 23 Crohn'lunun 7'si normal (%31), 12'si osteopenik (%52), 4'ü osteoporotik (%17)'idi. ÜK grubundaki 52 hastanın ise 20'si normal (%38), 25'i osteopenik (%48), 7'si osteoporotik (%14) saptandı (Şekil-1).



**Şekil-1:** ÜK ve Crohn hastalarında KMY dağılımı.

Crohn hastalarında femur boynu T skor  $-0.765 \pm 1.0692$ , Z skor  $-0.474 \pm 1.0064$ , lomber bölge T skor  $-1.009 \pm 1.4343$ , Z skor  $-0.678 \pm 1.4616$  olarak ölçüldü. Ülseratif kolit hastalarının femur boynu T skor  $-0.587 \pm 1.2562$ , Z skor  $-0.386 \pm 1.2975$ , lomber bölge T skor  $-0.987 \pm 1.5104$ , Z skor  $-0.662 \pm 1.5236$  olarak ölçüldü. Crohn ve ÜK hasta grupları arasında femur boynu T ve Z skor, lomber T ve Z skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo-9:** ÜK ve Crohn hastalarının kemik dansitometrilerinin karşılaştırılması

	Ülseratif kolit (n=52 )	Crohn (n=23 )	p
<b>Lomber Total Z</b>	<b><math>-0.662 \pm 1.5236</math></b>	<b><math>-0.678 \pm 1.4616</math></b>	<b>0.959</b>
<b>Lomber Total T</b>	<b><math>-0.987 \pm 1.5104</math></b>	<b><math>-1.009 \pm 1.4343</math></b>	<b>0.859</b>
<b>Femur boyun Z</b>	<b><math>-0.386 \pm 1.2975</math></b>	<b><math>-0.474 \pm 1.0064</math></b>	<b>0.791</b>
<b>Femur boyun T</b>	<b><math>-0.587 \pm 1.2562</math></b>	<b><math>-0.765 \pm 1.0692</math></b>	<b>0.916</b>

Çalışmaya katılan 23 Crohn'lunun 4'ünde aktif hastalık mevcuttu. Çalışmaya katılan 52 Ülseratif kolit hastasının 10'unda aktif hastalık mevcuttu. Hastalık aktivitesi ile KMY düşüklüğü arasında ilişki saptanamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10 ve Tablo 11).

**Tablo-10:** Ülseratif Kolit hastalık aktivitesi ile KMY ilişkisi

	<b>ÜK (n=42) (SEO) Aktivite&lt;150</b>	<b>ÜK (n=10) (SEO) Aktivite&gt;150</b>	<b>p</b>
<b>Femur boyun T</b>	<b>-0.339±1.3459</b>	<b>-0.580±1.1183</b>	<b>0.585</b>
<b>Femur boyun Z</b>	<b>-0.595±1.3104</b>	<b>-0.550±1.0575</b>	<b>0.963</b>
<b>Lomber Total T</b>	<b>-0.967±1.6151</b>	<b>-1.070±1.0166</b>	<b>0.754</b>
<b>Lomber Total Z</b>	<b>-0.626±1.6504</b>	<b>-0.810±0.8452</b>	<b>0.719</b>

**Tablo-11:** Crohn hastalık aktivitesi ile KMY ilişkisi

	<b>CH (n=19) (HB) Aktivite&lt;5</b>	<b>CH (n=4) (HB) Aktivite&gt;5</b>	<b>p</b>
<b>Femur boyun T</b>	<b>-0.384±1.0134</b>	<b>-0.900±0.9866</b>	<b>0.350</b>
<b>Femur boyun Z</b>	<b>-0.653±1.0151</b>	<b>-1.300±1.3191</b>	<b>0.273</b>
<b>Lomber Total T</b>	<b>-0.979±1.5076</b>	<b>- 1.150±1.1902</b>	<b>0.871</b>
<b>Lomber Total Z</b>	<b>-0.642±1.5464</b>	<b>-0.850±1.1269</b>	<b>0.839</b>

Çalışmaya katılan Crohn'lu hastalardan sadece 1 tanesi anlamlı kümülatif steroid dozu (5 g'ın üzerinde) kullanımı olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı. Ülseratif Kolit'lilerde ise 15 hasta 5 g'ın üstünde steroid kullanmıştı. 5 g'ın üstünde steroid kullananlarda osteopenik hasta sayısı daha fazla saptanmasına rağmen osteoporoz açısından istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo-12:** ÜK hastalarında steroid kullanımı (kümülatif steroid dozu 5 g ve üzeri olan hastalar dahil edilmiştir) ile KMY arasındaki ilişki

	ÜK (n=15) Steroid alan	ÜK (n=37) Steroid almayan	p
Femur boyun T	-0.993±1.0694	-0.133±1.3130	0.063
Femur boyun Z	-0.933±1.3124	-0.446±1.2228	0.592
Lomber Total T	-1.753±1.5647	-0.676±1.3911	0.050
Lomber Total Z	-1.367±1.4763	-0.376±1.4662	0.082

CH olan 23 hastanın 10 tanesinde operasyon öyküsü mevcuttu ancak bu hastalarda operasyon durumu ile KMY arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. ÜK hastalarında ise 52 hastanın 2 tanesinde operasyon öyküsü mevcuttu. Bu hastaların her ikisinin de belirgin osteoporoz mevcuttu ve yapılan analizde ÜK hastalarında operasyon durumu ile düşük KMY arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13 ve Tablo 14).

**Tablo-13:** ÜK hastalarında operasyon durumu ile KMY ilişkisi

	ÜK (n=2) Opere olan	ÜK (n=50) Opere olmayan	p
Femur boyun T	-2.550±0.2121	-0.298±1.2449	0.022
Femur boyun Z	-2.850±0.2121	-0.496±1.1933	0.022
Lomber Total T	-3.200±0.1414	-0.898±1.4717	0.029
Lomber Total Z	-3.050±0.3536	-0.566±1.4735	0.027

**Tablo-14:** Crohn hastalarında operasyon durumu ile KMY ilişkisi

	<b>CH (n=10) Opere olan</b>	<b>CH (n=13) Opere olmayan</b>	<b>p</b>
<b>Femur boyun T</b>	<b>-0.340±1.2616</b>	<b>-0.577±0.7981</b>	<b>0.351</b>
<b>Femur boyun Z</b>	<b>-0.670±1.2720</b>	<b>-0.838±0.9323</b>	<b>0.385</b>
<b>Lomber Total T</b>	<b>-0.550±1.9115</b>	<b>-1.362±0.8491</b>	<b>0.136</b>
<b>Lomber Total Z</b>	<b>-0.400±1.9160</b>	<b>-0.892±1.0243</b>	<b>0.335</b>

ÜK ve Crohn hastalarında uzun hastalık yaşı (cut off değeri olarak ≥60 ay (5 yıl) kabul edildi) ile KMY arasındaki ilişki analiz edildi. Toplam 75 hastadan 29 tanesi uzun hastalık yaşına (≥60 ay) sahipti. Yapılan istatistiksel analizde hastalık yaşı ile KMY arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo-15:** İBH'lı hastalarda uzun hastalık yaşı ile KMY ilişkisi

	<b>Hastalık yaşı ≥60 n=29</b>	<b>Hastalık yaşı &lt;60 n=46</b>	<b>p</b>
<b>Femur boyun T</b>	<b>-0.7000±1.08167</b>	<b>-0.2435±1.2503</b>	<b>0.094</b>
<b>Femur boyun Z</b>	<b>-0.8862±1.0483</b>	<b>-0.5196±1.2760</b>	<b>0.293</b>
<b>Lomber Total T</b>	<b>-1.2966±1.37646</b>	<b>-0.8022±1.5217</b>	<b>0.070</b>
<b>Lomber Total Z</b>	<b>-0.8310±1.5085</b>	<b>-0.5630±0.4936</b>	<b>0.335</b>

## TARTIŞMA

İBH'de KMY'de azalma ve buna bağılı olarak gelişen osteoporoz ve kırıklar bu hastalığa sahip olan bazı hastalarda önemli bir sağılık sorunu oluşturabilir. İBH'de görülen kemik hastalığı ile ilişkili genel bilgilere göre, gerek ÜK gerek CH olan hastalarda normal nüfusla kıyaslandığında KMY'de azalma olduğu bilinmektedir. İBH'de osteoporoz riski %15 civarındadır, bu risk yaşlılarda ve vucüt kitle indeksi düşük olanlarda daha fazladır. Kırık riski yıllık % 1 olup, bu oran yaş ilerledikçe artmaktadır. İBH'deki KMY azalmasında yaş önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, hem malabsorbsiyonun, hem de kronik inflamasyonun katkısı vardır (87).

CH ile ilgili ortalama yaşın 40 olduğu bir çalışmada osteoporoz %15 olarak saptanmıştır. Osteopeni prevalansı ise %50'dir. Postmenopozal durum dışında kemik kaybına katkıda bulunan diğer faktörler, hastalık süresi, düşük vucüt kitle indeksi ve intestinal rezeksiyonların boyutu (kısa barsak) olarak sıralanabilir. Yaş KMY'den bağımsız olarak osteoporozu etkilemektedir. Ancak kronik İBH olanlarda ileri yaş uzun süreli hastalığın göstergesi de olabilir. 18 yaşından (pik kemik kütlelerinin olduğu dönemden) önce CH tanısı konulmuş olanlarda osteoporoz riski daha yüksektir (87).

Glukokortikoid tedavisi, özellikle kümülatif steroid dozu, osteoporoz gelişiminde önemli katkıya sahiptir. Lumbar vertebralar ve femur boynundaki KMY, yüksek kümülatif steroid dozu kullananlarda (18 g), daha düşük dozda (1-2 g) kullananlara göre anlamlı derecede düşüktür. Yüksek doz kortikosteroid kullananlarda tek risk faktörü osteoporoz değildir. Bu hastalarda aynı zamanda hastalık aktivitesi ve malabsorbsiyon da daha ileri düzeydedir. Bu hastalarda kemik kaybı 2 yıldan sonra daha belirgindir. Aralıklı yüksek doz kortikosteroid tedavisi, sürekli düşük doz tedaviye göre daha fazla kemik kaybına yol açmaktadır (87).

Barsak rezeksiyonu yapılan hastalardaki kortikal kemik kaybı, rezeksiyon geçirmemiş olanlara göre daha fazladır. Bu durum, İBH



hastalarındaki osteoporozda malabsorbsiyonun da önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (87).

Osteoporozu bulunan hastalarda vertebra fraktürü sıklığı %22 olarak bulunmuştur. Vertebra fraktürleri ise düşük KMY ile ilişkilidir. ÜK hastalarında, osteoporoz ve fraktür riski crohn hastalığından daha düşük bulunmuştur (87).

İBH'li hastalarda düşük kemik yoğunluğunun büyük ölçüde KS kullanımı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, KS'nin genellikle aralıklı olarak kısa süreli yüksek dozun ardından giderek azaltılan dozda en düşük miktarda kullanılıyor olması ve bu ilaçları kullanmayan hastalardada KMY'de azalma saptanması İBH'li hastalardaki düşük kemik yoğunluğunun nedeninin yalnızca KS kullanımına bağlı olmadığını düşündürmektedir. Hastalığın doğal seyrinin de bu sürece katkıda bulunduğu kesindir. Bu çok faktörlü sürece kalsiyum dengesi bozuklukları, malnütrisyon, malabsorbsiyon, D vitamini eksikliği, seks hormonlarının eksikliği, inflamatuvar sitokinlerin bizzat kendisi ve düşük vücut kitle indeksi gibi faktörler katkıda bulunabilmektedir (88).

Birçok hastada 7.5 mg veya daha fazla hidrokortizon kullanımı önemli kemik kaybına yol açmaktadır. Tedavinin ilk haftalarında kemik kaybı daha fazladır (89). Bjarnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vertebra ve kalça T skorları ile kümülatif prednizolon dozu arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiş (90). Silvennoinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kümülatif 10 g'dan fazla steroid kullananlar, 5 g steroid alanlar veya hiç almayan gruplarla karşılaştırıldığında kemik mineral dansitesi anlamlı derecede düşük bulunmuş, hiç kortikosteroid almayanlarda kemik mineral dansitesi normal bulunmuştur (91). Bu çalışmada kümülatif steroid dozuyla KMY arasında ilişki saptanamadı. Bunun nedeni steroid kullanan hasta sayısının ve kümülatif steroid dozunun az olması olabilir.

Motley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BT ile 54 İBH hastasında lumbar vertebralar araştırılmış. %20'sinde hızlı bir trabeküler kemik kaybı görülmüş. Steroid kullanımıyla önemli bir ilişki saptanamamış. VKİ ile negatif bir ilişkiye rastlanmıştır (92).

Pigot ve arkadaşlarının yaptığı 70 yaşına kadar olan İBH'li hastaların dahil edildiği bir çalışmada, 61 İBH hastasının %23'ünde omurga ve femur kemiklerinde daha önce belirlenmiş yaşa ve cinsiyete bağlı normal değerlerin 2 SS'dan daha fazla kemik mineral yoğunluğu azalması olduğu bulunmuş. 34 ülseratif kolit hastasının 13'ünde (%38.2) ilioanal anastomoz varmış (93).

Bjarnson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük kemik dansitesine ilişkin önemli risk faktörleri bulunmayan 79 inflamatuvar barsak hastasında (44'ü CH, 35'i de ÜK) kemik mineral dansitesinde azalma ve mekanizması incelenmiş. DEXA ile kemik mineral dansitesi ölçülmüş ve osteoblastik ve osteoklastik aktive ve kemik kaybını ölçmek için serum ve üriner belirteçleri kullanılmış. Kalçalarda, vertebradan daha belirgin olan kemik mineral dansitesinde azalma (T skorları %51-77'sinde <-1.0; T skorları %17-28'de <-2.5 (osteoporoz)) görülmüştür. Kemik dansitesindeki azalma, eş zamanlı ya da geçmiş kortikosteroid kullanımıyla ya da hastalığın türü, bulunduğu bölge veya şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır. Vertebral ve kalça kemik dansitesi T skorları, osteoblast ve osteoklast belirteçlerinin hiçbirisiyle önemli bir ilişki göstermemiş. C Telozeptid değerleri, azalan KMY değerleriyle orantılı olarak artmaya doğru bir meyil göstermiş fakat bu durum önem sınırına ulaşmamış, ayrıca osteokalsin artmamıştır (90).

Silvennoinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 152 İBH hastası ve 73 sağlıklı kontrol araştırılmış. Hastaların 67'sinde Ülseratif kolit, 78'inde Crohn hastalığı (52'sinde ileal hastalık) ve 7'sinde belirsiz kolit bulunmaktaymış. Hastalığın türü, miktarı veya önceki barsak rezeksiyonu KMY'de önemli bir etki oluşturmamış. KMY ile kümülatif steroid dozu arasında zayıf fakat istatistik olarak önemli bir negatif korelasyon bulunmuş. İBH hastalarında, sağlıklı kontrollerden daha düşük KMY bulunmasına karşın, farkın literatürlerde belirtildiği kadar büyük olmadığı ve bu hastalardaki KMY düşüklüğünün yüksek kümülatif steroid dozuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yorum olarak İBH hastalarında KMY'de hastalık aktivitesi, kortikosteroid tedavisi ve beslenme koşullarının hepsinin birlikte etkili olabileceği belirtilmiştir (91).

Vestergaard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 383 Crohn hastası, 434 Ülseratif kolit hastası ve 635 kontrol deneği alınmış. Kırık için risk faktörleri ve kırık oranları araştırılmış. Fraktür riskinin crohn hastalığı olan kadın hastalarda arttığı (RR=2.5) fakat erkek hastalarda (RR=0.6) veya ülseratif koliti olan hastalarda (RR=1.1) artmadığı tespit edilmiş, kırıkların vertebra, ayak, ayak parmağı, kaburga kemiği ve pelvis kemiklerinde olduğu görülmüş, fraktür riskinin crohn hastalığında sistemik kortikosteroid kullanımı süresinin artışı ile paralel olduğu fakat ülseratif kolitte kırık riskinin artmadığı tespit edilmiş (94). Loftus ve arkadaşlarının çalışmasında 1940-1993 yılları arası 273 ülseratif kolit hastası fraktür riski açısından 13 yıl takip edilmiş. Kırık riski kontrol grubunda %42, ÜK'de %40 bulunmuş. Östrojen kullanımının koruyucu etkisine rastlanmıştır. Kortikosteroid kullanımı ve barsak rezeksiyonu fraktür riski ile ilişkili bulunmamış (95).

Frei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 88 İBH hastasında (Crohn hastalığı olan 55 kişi, Ülseratif koliti olan 30 kişi ve ayırtedilemeyen (indetermine) koliti olan 3 kişi) vertebra ve femur dansiteleri DEXA ile ölçülmüş. Z ve T skorları yaş ve cinsiyet uyumlu normal kontroller ile kıyaslanmış, Osteopeni vertebrada %43 ve femur boynunda % 42 bulunmuş. Osteoporoz vertebrada %14, femurda %5 bulunmuş. Vertebradaki KMY azalmasının regresyon analizi ile VKİ, yaş, barsak rezeksiyonun sayısı, steroid ve azathioprine kullanımı ve Z skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kümülatif steroid dozunun, topik steroidlerin, yaşın ve barsak rezeksiyonlarının patolojik T skoru için önceden belirleyici olduğu bulunmuş. Femur boynunda regresyon analizi VKİ, topik steroidlerin ve azathioprine'nin Z skoru ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sadece düşük VKİ patolojik femoral T skorları için önemli prediktör olduğu bulunmuş. Sonuç olarak steroid tedavisi ve barsak rezeksiyonunun vertebra osteoporozu için önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (96).

Clements ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBH'da hormon replasman tedavisinin etkisi 25 ÜK ve 22 CH'de araştırılmış. Yaşları 44 ile 67 arasında değişen hastalarda tek foton absorpsiyometri ve kantitatif bilgisayarlı tomografi ile spinal ve radius kemik yoğunluğuna bakılmış. Her iki

bölgede de kemik yoğunluğu değişim oranları arasında önemli korelasyon bulunamamış. Oniki hastaya araştırma süresince prednisolone verilmiş, spinal kemik yoğunluğu düşük bulunmuş fakat kortikosteroid almayanlarda istatistiksel olarak böyle bir azalma bulunmamış. Hormon replasman tedavisinin İBH olan postmenopozal kadınlarda kemik kaybının önlenmesinde etkili olduğu sonucuna varılmış (97).

Jahnsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 Crohn hastası, 60 ülseratif kolit, 60 sağlıklı erişkin incelenmiş. Femur ve vertebra yoğunlukları DEXA ile ölçülmüş. KMY açısından ortalama Z skorlarının ülseratif koliti olan hastalar ve sağlıklı erişkinlerde benzer olduğu görülmüş. CH'de Z skoru önemli ölçüde düşük bulunmuş. Kortikosteroid kullanımı, VKİ ve cinsiyet Crohn hastalığında KMY için önemli bir önceden belirleyici olarak bulunmuş. ÜK için VKİ ve cinsiyet önemli bulunmuş. CH'da hastalığın yeri ve barsak rezeksiyonu KMY üzerinde etkili bulunmamış (98).

Tsironi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 122 hastada vertebra ve femur KMY DEXA ile araştırılmış. 22 klinik parametrenin multivariate analizi yapılmış. Kümülatif steroid dozu femur T ve Z skoru için, yaş femur T skoru için, VKİ femur Z skoru için önceden belirleyici bulunmuş. 55 yaşın üzeri yaş ve kümülatif olarak  $\geq 5$  g prednisolone düşük femur T skoru için risk faktörü olarak saptanmış (99). Hela ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 56 crohn hastası incelenmiş. Femur ve vertebra KMY DEXA ile ölçülmüş. Osteoporoz %35.7 ve osteopeni %23.2 bulunmuş. Düşük KMY VKİ, kolonik tutulum ve glukokortikoid tedavi ile ilişkili bulunmuş. Düşük VKİ'nin düşük KMY için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiş (100).

Reffitt ve arkadaşları aktif hastalıkla, remisyonun KMY üzerine etkisini araştırmışlar. Çalışmaya 137 İBH (64 ÜC, 73 CH) alınmış. Üç yıldan uzun süre remisyonundaki hastalarda hem ÜK hem de CH'de femur ve vertebra Z skorunun aktif hastalığı olanlarda olmayanlara göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüş. Bel omurları Z skoru azatioprine alan ve remisyonundaki hastalarda azathioprine almayan ve aktif hastalığı olan hastalara göre önemli ölçüde yüksek bulunmuş (101). Ancak literatürde yer alan çalışmaların

çoğunda hastalığın aktivitesi ile kemik yoğunluğunda azalma arasında ilişki gözlenmemiş.

Khadgawat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 46 İBH hastası incelenmiş. Sağlıklı kontrol grubuyla yaş ve cinsiyet açısından fark yokmuş. DEXA ile KMY ölçümü yapılmış. Ortalama hastalık süresi 87.7 ay olarak belirtilmiş. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İBH'li hastalarda KMY'de anlamlı düşüklük bulunmuş. Yaş açısından karşılaştırıldığında 29 (%63) hastada, cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 21 (%45.6) hastada osteopeni veya osteoporoz bulunmuş. 4 hastada vertebrada osteoporoz, 7 hastada kalçada osteoporoz saptanmış. KMY ile hasta yaşı, hastalık süresi, kümülatif steroid dozu arasında ilişki bulunamamış (102).

Lora ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20-50 yaşları arasında 90 hasta değerlendirilmiş. KMY DEXA ile ölçülmüş. İBH'li hastalarda KMY'de anlamlı düşüklük saptanmış. KMY ile hastalık aktivitesi, fiziksel aktivite eksikliği, kortikosteroid kullanımı, VKİ ve geçirilmiş cerrahi arasında ilişki saptanmamış. KMY düşüklüğünün özellikle CH'de olduğu belirtilmiş (103).

Literatürden seçilen değişik çalışmalardan da görüldüğü gibi sonuçlar arasında somut bir paralellik yoktur. Bu çalışmada İBH tanılı hastaların KMY dağılımı: CH'de %52 osteopeni, %17 osteoporoz, ÜK'de %48 osteopeni, %13 osteoporoz olarak gözlemlendi. Elde edilen sonuçlara göre KMY açısından ÜK ve CH olanlar arasında fark görülmedi. Yine yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık aktivitesi ve hastalık yaşı ile ÜK ve Crohn hastalarının KMY düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Literatürdeki bilgilerin çoğunluğunda steroid kullanımı ile KMY'de azalma arasında ilişki bildirilmekle birlikte, bu çalışmada steroid kullanımı ile İBH hastalarında anlamlı KMY azalması gösterilemedi. Bunun nedeni çalışma grubundaki hastalarda düşük dozda steroid kullanımı olması ve bu hastalardaki kümülatif steroid dozunun literatüre kıyasla oldukça düşük kalmasıydı. Literatürde steroide bağlı KMY azalması için kullanılan ortalama doz 18 g ve üzeri idi. Ayrıca çalışmamızda yapılan analizlerde ÜK hastalarında operasyon geçirmekle osteoporoz arasında anlamlı ilişki saptandı. Literatür ile kıyaslandığında operasyon durumu ile KMY arasında bir çok çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmadığı

görüldü. Bu durum, çalışmaya katılan opere ÜK olguları incelendiğinde, bu hastaların hem hastalık yaşı uzun hem de sürekli aktif hastalık nedeniyle steroid kullanan ancak uzun dönemde medikal tedaviye yeterince yanıt alınamayan refrakter vakalar olduğu saptanmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak İBH tanılı hastaların osteoporoz açısından risk altında olduğu, bu riskin hastalık tipi yani Ük ve Crohn arasında farklılık göstermediği görüldü. Ayrıca bu hastalarda KMY'deki azalmanın tek bir etkenle direkt olarak ilişkilendirilemeyeceği, bu duruma bir çok faktörün katkıda bulunduğu saptandı. Bu hastaların takiplerinde tüm bu parametreler göz önünde bulundurularak özellikle genç hastalarda osteoporoz ve bunun getireceği fraktür riski göz önüne alınarak hastaların bu bakımdan da takip edilmesi, ek komorbiditen korunmak hem de maliyet açısından son derece yararlı olacaktır. Ancak bu multifaktöriyel olan patogeneizde hangi faktörün ne düzeyde etkili olduğuna yönelik daha keskin sınırlar elde edebilmek ve hastaların taranması gereken zamanı net olarak belirlemek adına daha sağlıklı verilere ulaşabilmek için daha fazla sayıda denek içeren çalışmalara gereksinim olduğuna karar verildi.

## KAYNAKLAR

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *Engl J Med* 2002;347:417-19.
2. Griffiths AM, Buller HB. Inflammatory Bowel Disease. In: Walker, Durie, Hamilton (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000: 613-52.
3. Korbluth A, Salomom P, Sacher DB. Crohn's disease. In: Sleisenger MH and Fortran JS (eds). *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Comp. 1993, 1270-304.
4. Sandler RS, Loftus Jr EV. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Sartor RB, Sandborn WJ (eds). Philadelphia, Saunders. 2004,245-62.
5. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-87.
6. Tess T, Winther KV, Munkholm P. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow up of a population-based cohort in Copenhagen county, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122:1808-14.
7. Saunders MD , Surawicz CM , Crohn's disease of the colon. *Clinical Practice of Gastroenterology*. Volume I.Current Medicine, Inc. Philadelphia, 1999, 685-95.
8. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wkefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312:95-6.
9. Calkins BM. A meta-analysis of role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1841-54 .
10. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1403- 11.
11. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adam H. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large population based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350-8.
12. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Ficj G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123-8.
13. McKenzie H, Main J, Pennington CR, Parratt D. Antihody to selected strains of *Saccharomyces cerevisiae* (baker's and brewer's yeast) and *Candida albicans* in Crohn's disease. *Gut* 1990; 31:536-8.
14. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359:62-9.
15. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP. Association of NOD2 leucinerich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
16. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R Britton H. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-6.

17. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJP, Mirza MM, Mascheretti S. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357:1925-8.
18. Gasche C, Schönmeierich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the world congresses of gastroenterology Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
19. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, El Yafi FAN, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: change pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-82.
20. Schwartz DA, Loftus EV, Treamine WJ, Panaccione R, Harmsen WS. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-80.
21. Best WR, Beckett JM, Singleton JM, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
22. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, Eds. *Gastroenteroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:189-211.
23. Aktan H, İltihabi Barsak Hastalığı. In: Aktan H, Aktan B, Alptuna E, Atmaca NS, Eds. *Gastroenteroloji*. 1. baskı, Ankara: Makro Yayıncılık, 1988:178-90.
24. Harvey RG, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease. *Lancet* 1980;1:514-5.
25. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple classification of Crohn's disease; report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna. *Inflam Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
26. Orchard TR, Wordsworth B, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42:387-91.
27. Peppercorn M. Clinical manifestations and diagnosis of Crohn's disease. *UptoDate* 9 (1), 2001. UptoDate, Inc.
28. Peppercorn M. Clinical manifestations and diagnosis of ulcerative colitis. *UptoDate* 9 (1), 2001. UptoDate, Inc.
29. Bernstein CN, Blanchard JF, Ravvsthorpe P, Yu N. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116-22.
30. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jense U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:604-10.
31. Rubesin SE, Scotiniotis I, Birnbaum BA, Ginsberg GG. Radiologic and endoscopic diagnosis of Crohn's disease. *Surg Clin N Am*. Crohn's disease 2001; 81(1):39-70.
32. Eliakim R, Adler SN. Capsule video endoscopy in Crohn's disease. The European experience. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004(14): 129-37.
33. Egan LJ, Sandborn WJ. Advances in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:1574-81.



34. Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3(2):81-92.
35. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2.
36. Summers RW, Switz DM, Sessions JT. National Cooperative Crohn's Disease Study results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
37. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1748-54.
38. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000;118:68-82.
39. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845-50.
40. Tözün N, Tiftikçi A. İnflamatuvar barsak hastalıklarında biyolojik tedaviler: İnfliksimab ve diğerleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 2002;7:49-52.
41. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an openlabel multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(2):175-81.
42. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987-91.
43. Tözün N, Atuç Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-61.
44. Hamilton SR, Morson BC. Ulcerative Colitis. Pathology. In: Haubrich W, Schafliher F, Berk JE, Eds. *Bockus Gastroenterology*. Vol:2 5th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:1326-37.
45. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2nd Ed. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1748-806.
46. Giaffar MH, Clark KA, Holdsworth CD. ASCA in patients with Crohn's disease and their possible pathogenetic importance. *Gut* 1992;33:1071-5.
47. Seo M, Okada M, Tsuneyoshi. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *A J G* 1992;87(8):971-5.
48. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. *Br Med J* 1989; 298:82-6.
49. Tözün N, Hamzaoğlu Över H. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 1997; 1/2:287-94.
50. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfosalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118(7):540-9.

51. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:297-321.
52. Panes J, Esteve M, Cabre E, Hinojosa J. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119(4):903-8.
53. Gross V, Andus T, Fischbach W. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol* 1995;33:581-4.
54. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334(13):841-8.
55. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2.
56. Aydıngöz Ö. Sırt ve Göğüs Bölgeleri Biyomekaniği. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Mezuniyet Sonrası TıpEğitimi Etkinlikleri 1. Sırt ve Göğüs Ağrıları Sempozyumu Program ve Özet Kitabı. İstanbul, 2001; 13-8.
57. Bayraktar M. Epidemiyoloji ve Klinik. Yılmaz C (Ed). Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1997; 51-66.
58. Bernhardt M, Bridwell KB. Segmental analysis of the sagittal plane alignment of normal thoracic and lumbar spines and thoracolumbar junction. *Spine* 1989; (14): 717- 21.
59. Blumsohn A, Richard Eastell. Age-related factors. Riggs BL, Melton III LJ (Eds.).Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Lippincott- Raven 1995; 161-82.
60. Boseker EH, Moe JH, Winter RB, Koop SE. Determination of "normal" thoracic kyphosis: a roentgenographic study of 121"normal" children. *J Pediatr Orthop* 2000; 20 (6): 796-8.
61. Cohen AI, Roe Flc. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible a etiological role of dietary salt. *Food and Chemical Toxicology* 2000; 38 (2-3): 237-53.
62. Cortet B, Roches E, Logier R et al. Evaluation of spinal curvatures after a recent osteoporotic vertebral fracture. *Joint Bone Spine* 2002; 69 (2): 201-8.
63. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
64. Cummings SR, Melton III LI. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1761-7.
65. Dauty M, Verbe BP, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord injured patients. *Bone* 2000; 27(2):305-9.
66. Davis W, Grove JS, Wasnich RD, Ross PD. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. *Bone* 1999; 24 (3): 261-4.

67. Dawson-Hughes B. Prevention. Riggs BL, Melton III LI (Eds.). Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Lippincott-Raven 1995; 335- 50.
68. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002; 359 (9322):2018-26.
69. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. Bone 1987; 8 (4): 207-9.
70. Ensrud KE, Black DM, Haris F, Ettinger B, Cummings SR. Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc 1997; 45 t(6): 682-7.
71. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Gökçe Kutsal Y (Ed). Osteoporoz. Roche, İstanbul, 1998; 1-7.
72. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Osteoporoz. Gökçe-Kutsal Y (Ed). Modern Tıp Seminerleri (19). Güneş Kitabevi Ltd ğti, Ankara, 2001; 6-21.
73. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozun Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojik Çalışmalar. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Osteoporoz Özel Sayısı) 2002; 1 (2): 1- 10.
74. Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. Osteoporos Int 1998; 8: 557-562
75. Fon GT, Pitt MJ, Thies AC Jr. Thoracic kyphosis: range in normal subjects. AJR 1980; 134 (5): 979-83.
76. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8 (9): 1137-48.
77. Gold DT, Drezner MK. Quality of Life. Riggs BL, Melton III LJ (Eds.). Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Lippincott-Raven 1995; 475- 86.
78. Gökçe-Kutsal Y. Erkeklerde Osteoporoz. Gökçe-Kutsal Y(Ed). Modern Tıp Seminerleri (19). Güneş Kitabevi Ltd ŧti, Ankara, 2001; 143-55.
79. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol 1983; 18:987-91.
80. Heaney RP, Matkovie V. Inadequate Peak Bone Mass. Riggs BL, Melton III LJ(Eds.), Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management Lippincott- Raven 1995; 115-31.
81. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fracture and other predictors of physical impairment and health care utilization. Arch Intern Med 1996; 156 (21): 2469-75.
82. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, et al. The Study of Osteoporotic Fractures Group. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. J Bone Miner Res 1992; 7: 449-56.
83. Hui SL, Slemenda CW, Johnston Cc. Age and in a prospective study J Clin Invest 1988; 81: 1804-9.
84. Hui SL, Slemenda CW, Johnston Cc. Baseline measurements of bone mass predicts fracture in white women. Ann Intern Med.1989;111:355-61.

85. Itoi E, Yamada Y, Sakurai M, Kasama F. Bone mineral density and back muscle strength in spinal osteoporotics. *J Bone Miner Metab* 1990; 77-80.
86. Jackson RP, Mc Manus AC. Radiographic analysis of sagittal plane alignment and balance in standing volunteers and patients with low back pain matched for age, sex, and size. *Spine* 1994; 19 (14): 1611-8.
87. Süleymanlar Ş. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ekstraintestinal tutulum. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları el kitabı. İBH Derneği 2006:194-5.
88. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52:63-4.
89. Scott EM, Gaywood I, Scott BB for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46 (Suppl I):i1-i8.
90. Bjarnson I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:228-33.
91. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71-6.
92. Motley RJ, Crawley EO, Evans C. Increase rate of spinal trabekular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29:1332-6.
93. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D. Low bone mineral density in patient with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992; 9: 1396-403.
94. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46:176-81.
95. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Achenbach JS. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 123(2):468-75.
96. Frei P, Fried M, Hungerbühler V, Rammert C, Rousson V, Kullak Ublick GA. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006; 73:40-6.
97. Clements D, Compston JE, Ewans WD, Rhodes J. Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34:1543-6.
98. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40:313-9.
99. Tsironi E, Hadjidakis D, Mallas E, Tzathas C, Karamanolis DG, Ladas SD. Comparison of T- and Z- score in identifying risk factors of osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8(1):79-84.
100. Hela S, Nihel M, Faten L, et al. Osteoporosis and crohn disease. *Joint Bone Spine* 2005; 72(5):403-7.

101. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(12):1267-73.
102. Khadgawat R, Makharia GK, Puri K. Evaluation of bone mineral density among patients with inflammatory bowel disease in a tertiary care setting in india. *Indian J Gastroenterol.*2008; 27(3):103-6.
103. Lora FL, Amarante HM, Pisani JC, Borba VV, Kulak CA, Carmes ER. Bone mineral density evaluation in inflammatory bowel disease patents. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42(4):201-5.
104. Dahi T, Fujihashi K. Type 1 and 2 T hepler cell-mediated colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22(6):651-7.



## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Macit GÜLTEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemdeki büyük emeklerini unutmayacağım ailemin tüm bireyelerine,

Varlığından sonsuz mutluluk ve huzur duyduğum, hayatımın anlamı ve yaşama sevincim olan eşim Gülücan AVCI'ya

Sonsuz Teşekkür Ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Balıkesir’de doğdum. İlkokul ve ortaokulu Kepsut Oktay Koçman İlköğretim Okulu’nda okudum. Liseyi Balıkesir Fatma Emin Kutvar Anadolu Lisesi’nde okudum. 2005 yılında kazandığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden 2011 yılında mezun oldum. Eylül 2011-Şubat 2012 arasında Dursunbey İlçe Hastanesinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Şubat 2012’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Mustafa AVCI  
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı