

# İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Osteoporoz

Ahmet TEZEL, Güray CAN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

## GİRİŞ

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

İBH esnasında gelişen metabolik kemik hastalıkları, dikkatle değerlendirilmesi gereken, tedavi edilmez ise özürlülüğe yol açan bir süreçtir. İBH'na bağlı metabolik kemik hastalıkları başlıca osteoporoz ve ostemalasidir. Osteoporoz, osteomalasiye göre hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenle derlememizi daha çok osteoporoz üzerinde yoğunlaştıracaktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre osteoporoz; azalmış kemik kitlesi, kemik dokusunun mikroçatısında bozulma, kemik frajilitesinde artma ve kırıklara duyarlılık ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Bu tabloların bilinmesi, değerlendirilmesi ve önlemlerin alınması hekimlerin farkındalığına bağlıdır. İBH ile ilgilenen hekimlerin osteoporoz hakkındaki bilgileri ve farkındalıklarını değerlendirmek için 1000 gastroenteroloji uzmanına anket yapılmış, 258 hekim tam olarak anketi tamamlamıştır. Yanıtlayan doktorların sadece %49'u konuyla ilgili kılavuzları dikkate aldığını ve uyguladığını bildirmişlerdir. Bu gruptaki hekimlerin %91'i os-

teporozu değerlendirmek için dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) yöntemini kullandıklarını bildirmişlerdir. Geri kalan, osteoporoz ile ilgilenmeyen %51 hekime bunun nedenleri sorulduğunda; %43'ü sadece İBH'na odaklandıklarını, %29'u konunun endokrinoloji ve metabolizma hastalığı ile ilgili olduğunu, %12'si zaman kısıtlılığı olduğunu, %11'i tedaviyi pahalı bulduğunu, %5'i de bilgisi olmadığını ifade etmişlerdir (2). Bu çalışmadan da anlaşılacağı gibi İBH'da gelişen osteoporoz konu ile ilgilenen hekim gruplarında bile gerekli özenle değerlendirilmemektedir.

## EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

İBH'da osteoporozun epidemiyolojik değerlendirmesini yaparken çok dikkatli olmak gerekmektedir. Çünkü klasik olarak osteoporoz tanımı postmenapozal kadınlar için yapılmıştır. Bu karşılık İBH'ında olguların büyük bir bölümü pik kemik kitlesine erişmeden tanı almaktadır. Metabolik kemik hastalığına neden olacak bağımlı/bağımsız değişkenler çok fazladır. Klinik verilerin çoğu epidemiyolojik saha çalışmalarından çok, 3. basamak merkezlerden elde edilmektedir. Bu merkezlere başvuran olguların çoğunun ağır aktiviteli olduğu düşünülürse, yanılgıya neden olacak sonuçlar ortaya çıkacaktır. Son olarak yapılan bir grup anket çalışmasının sadece başlangıçta semptomatik olguları içerdiği dikkate alınırsa,

asemptomatik ancak kemik hastalığı olan olguların değerlendirilmeye katılmadığı anlaşılır. Değişik kaynaklardan elde edilen verileri değerlendirdiğimizde; saha çalışmalarında %15 – 45 osteopeni, %2-3 osteoporoz 3. basamak merkezlerde ise kabaca %75 oranında metabolik kemik hastalığı sıklığı bildirilmiştir. Sonuç olarak İBH olgularında kendi cins ve yaş gruplarına göre orta derecede kemik yoğunluğunda azalma saptanmıştır (3,4).

Osteoporoz ve sonuçları hakkındaki bilgilerimiz genel olarak postmenapozal kadınlardaki verilere dayanmaktadır. İBH seyirinde saptanan osteoporozun özgün tarafları da araştırılmıştır. Buna göre; beklenildiği gibi coğrafi olarak belirgin bir kuzey - güney farkı mevcuttur. Kuzey ülkelerinde daha sık ve daha ağır tablolar ortaya çıkmaktadır. Bunda güney ülkelerinde güneş ışığı ile daha fazla karşılaşmanın da etkisi olduğu düşünülebilir. Hastalığın başlangıç yaşı önemli olup, tanı esnasında olgular 18 yaşın altında ise kemik kitlesinde daha fazla azalma olmaktadır (5). Metabolik kemik hastalığı Crohn hastalığı (CH)'nda ülseratif kolit (ÜK)'e göre daha sık görülmektedir. Bu farkın temelinde CH'nın daha ağır inflamasyonla seyretmesi, daha sistemik sonuçlarının olması, gastrointestinal fizyolojiyi daha fazla değiştirmesi ve daha fazla steroid kullanılması yatmaktadır (6). Osteoporoz normal toplumdan farklı olarak İBH olgularında her iki cinstede eşit sıklıktadır. Dahası CH olgularında erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla saptanmaktadır. Bunun nedeni olarak aktif erkek olgularda testosteron azalması ve hipogonadizm ileri sürülmektedir (7). Düşük vücut kitle indeksi (BMI), aktif süregelen hastalık, fistülizan CH osteoporoz sıklığını arttırmaktadır. Kolektomi ÜK olgularda osteoporoz üzerine olumlu, ileal rezeksiyon ise CH üzerine olumsuz etkilidir (8,9). Osteoporozun en önemli sonucu kemik kırıklarına yol açmasıdır. Osteoporoz gelişimi açısından CH'da sıklık ÜK'e göre daha fazla olmasına karşın, kırık riski açısından ikisi arasında fark yoktur. Osteoporozun lokalizasyonuna göre incelendiğinde; vertebral osteoporoz, kalçaya eşit veya daha fazladır (6). Tablo 1'de İBH'da osteoporozun demografik özellikleri belirtilmiştir.

## SAĞLIKLI BİREYLERDE ve İBH'da KEMİK DÖNGÜSÜ

Kemik oluşumu birçok hücre, mediyatör, reseptör ve ligandları ilgilendiren aktif bir süreçtir (9). Kemik yapılanmasında osteoblast ve osteoklast hücreleri bir birine zıt olarak çalışan sistemin ana aktörleridir. Osteoblastik hücreler; mezenkimal

**Tablo 1.** İBH'da osteoporozun demografik özellikleri

- Coğrafi fark; kuzey ülkelerinde güneye göre daha sık ve ciddi osteoporoz
- Cinsiyet; kadın erkek eşit, CH'da erkeklerde daha fazla
- Başlangıç yaşı; 18'in altında başlayanlarda kemik kitlesinde azalma daha belirgin
- Düşük vücut kitle indeksi ile daha sık birliktelik
- Aktif hastalık
- Hastalığın davranışı; fistülizan CH'da daha belirgin
- Hastalığın anatomik lokalizasyonu

hücrelerden, kemik iliğinden ve adiposidlerden köken alır. Bu hücreler henüz daha mineralleşmemiş kemik matriksini oluştururlar. Ostoklastik hücreler ise makrofajlara benzer hemopoetik orjinaldirler, son derece hareketli olup, kemik üzerinde gezinirler ve kemik rezorpsiyonu ile görevlidirler (9).

Bir birine karşıt yönde çalışan bu sistemi düzenleyen solubl mediyatörler, reseptörler, tuzak reseptörler ve ligantlar mevcuttur. Osteoklastların üzerinde, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ailesinden olan, "receptor activator nuclear factor kappa B" reseptörleri (RANK) mevcuttur. Bu reseptörler kemik iliği stromal hücrelerinden ve osteoblastlardan salgılanan ligandı ile uyarılırlar ( RANK-L) ve osteoklastik aktiviteyi başlatırlar. Osteoklastik aktiviteyi dengeleyerek kemik homeostazisini sağlayan koruyucu sistem osteoprotegrin (OPG) üzerinden yürümektedir. OPG, monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden salgılanmaktadır. OPG bir tuzak reseptör olarak görev yapmakta, RANK-L'na bağlanmakta, RANK / RANK-L etkileşimini engellemekte dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu ortadan kaldırmaktadır (10-12). Sağlıklı bireylerde karşılıklı çalışan bu sistem kemik homeostazisini sağlamaktadır. Dengeli bir kemik metabolizması sonucunda yaklaşık 30 yaşında bireyler maksimal kemik kitlesine ulaşmaktadır. Daha sonra yaş ilerledikçe osteoporoz artmakta, kadınlar erkeklere göre daha hızlı kemik kaybına uğramakta, özellikle menapozdan sonra ilk 5 yıl içinde %5-15 arasında kemik kaybı olmaktadır. Kronik ve rekürren steroid kullanımı, sigara içilmesi, ailede osteoporoz öyküsü, daha önce fraktür öyküsü ve D vitamini eksikliği osteoporoz gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktadır (6). Tablo 2'de osteoporoz için risk faktörleri özetlenmiştir.

Gastrointestinal sistemin diğer inflamatuvar patolojileri gibi, İBH klinik gidişi esnasında kemik homeostazisi üzerine etkili birçok ek sitokin ve mediyatör salgılanmaktadır. Aktive makrofaj/monosit ve T lenfositler tarafından TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,

**Tablo 2.** Osteoporoz risk faktörleri

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Daha önce fraktür öyküsü
- Kronik/rekürren steroid kullanımı
- Aile öyküsü
- D vitamini eksikliği

IL-6, IFN- $\gamma$  gibi maddeler RANK - L / OPG sistemi üzerine etkili olmakta ve inflamasyon sonuç olarak osteoklastik aktivitenin artışına yol açmaktadır. Aslında İBH olgularında görece- li bir OPG artışı olsa da osteoklastik aktiviteyi dengeleyeme- mektedir (13-15).

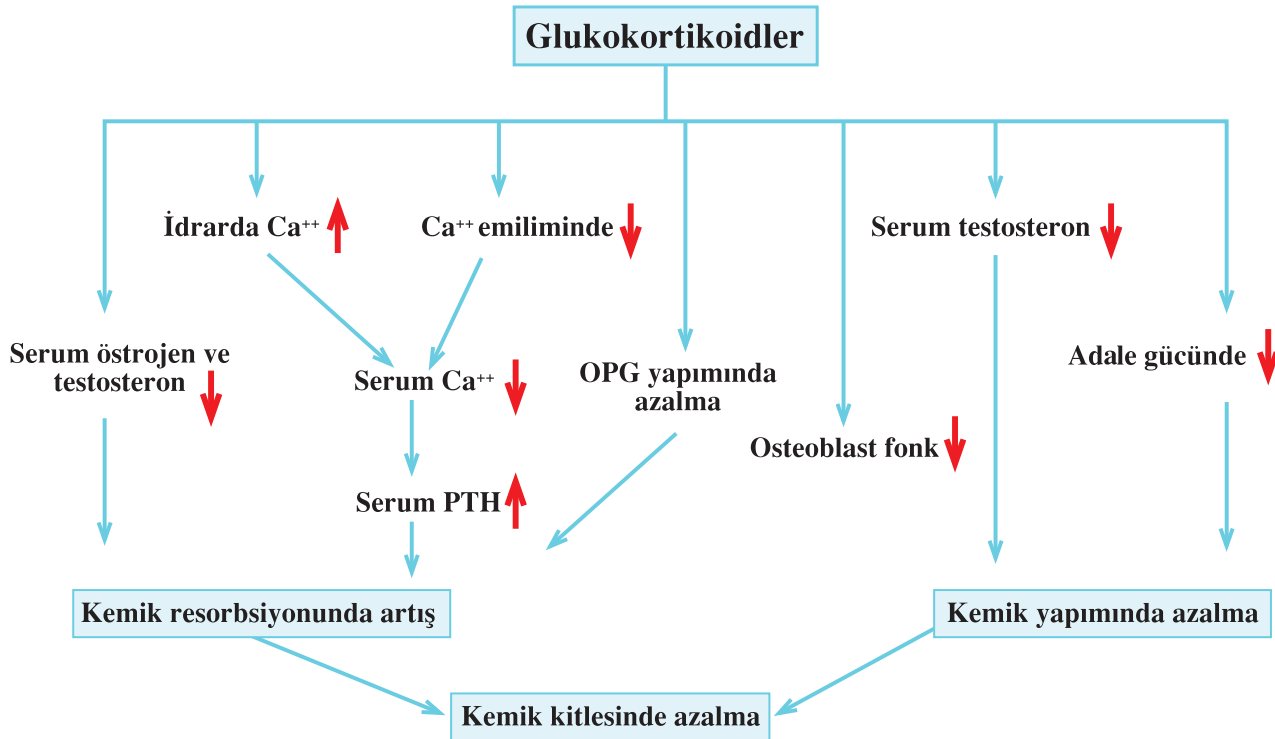
### KORTİKOSTEROİDLER ve OSTEOPOROZ

İBH'da inflamatuvar aktiviteye bağlı kemik kayıplarının yanın- da kullanılan ilaçlar da kemik dengesini olumsuz etkileyebil- mektedir. Bunlar içinde etkisi en iyi bilinen kortikosteroidler- dir. Kortikosteroidler birçok açıdan kemik oluşumu ve rezorb- sionunu etkileyerek kemik kitlesinde azalmaya yol açmakta- dır. Kısaca özetlemek gerekirse kortikosteroidler; Ca<sup>++</sup>'un

gastrointestinal kanaldan emiliminde azalma, idrarda Ca<sup>++</sup> atılımında artmaya neden olarak sekonder olarak parathor- mon (PTH) düzeyinde artışa neden olur. Serum östrojen ve testosteron düzeyini azaltır. OPG yapımında azalmaya yol açar. Bu etkileri ile kemik rezorbsiyonunda artışa neden olur. Ayırı- ca osteoblast fonksiyonları azaltır, serum testosteron düzeyini azaltır ve adale gücünde azalmaya neden olarak yeni kemik yapımını azaltır. Net sonuç olarak kortikosteroid kullanan bi- reylerde kemik kitlesinde azalma ortaya çıkmaktadır (16-18). Şekil 1'de kortikosteroidlere bağlı kemik kitlesinde azalmanın mekanizması gösterilmiştir.

Kortikosteroidlere bağlı osteoporozun genel özelliklerine ba- kıldığında; yüksek doz ve uzun süreli kullanımın ciddi ölçü- de osteoporozu neden olduğu bilinmektedir. Ancak 7,5 mg/gün gibi düşük dozlarda bile eğer hasta ek risk faktörle- rini taşıyor ise osteoporoz gelişebilmektedir. Bu risk faktörle- rini Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) belirlemiştir. Tablo 3'de ACR'e göre steroid kullanımında osteoporoz için risk faktörleri özetlenmiştir (19).

Kortikosteroid kullanımı esnasında ilk aylar özellikle çok önemlidir, çünkü en yoğun kemik kaybı ilk 3-6 ayda geli- şmektedir. Klinik olarak çoğu asemptomatiktir.



**Şekil 1.** Kortikosteroidlere bağlı gelişen osteoporozun mekanizması (18).

**Tablo 3.** Kortikosteroid tedavisinde osteoporoz için risk faktörleri (ACR)

- Düşük vücut kitle indeksi
- Daha önce kalça fraktürü öyküsü
- Aktif sigara içimi
- Günde 3 kadehten fazla alkol alımı
- Yüksek kümülatif kortikosteroid kullanımı
- IV puls kortikosteroid kullanımı

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği.

## İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA KEMİK KAYBININ ARAŞTIRILMASI

Değişik hastalıklarda gelişen kemik kaybının incelenmesi için bireylerin kemik kitlesinin ölçülmesine ve takibine gereksinim vardır. Kemik kitlesinin saptanması için değişik yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler temel olarak kemik mineral yoğunluğunu ölçerler [Bone mineral density – (BMD)]. BMD ölçümünde kullanılan yöntemler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Bu yöntemler yakından incelendiğinde; başta vertebra, kalça ve tüm vücut kemiklerini değerlendirmeye katan, tekrarlandığında hata payı az, kısa süre içinde gerçekleştirilebilen ve absorbe edilen dozun düşük olması ile “*dual energy x-ray absorptiometry*” DEXA’nın diğer yöntemlere göre daha üstün olduğu görülmüştür. BMD değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa Crohn ve Kolit Derneği (ECCO) BMD ölçümünde DEXA’yı kullanmayı önermektedir (20, 21).

BMD değerlendirmelerinde; değişik bölgelerden, en sık vertebra korpusu ve femur başından Ward’s üçgeninden elde edilen değerlerin, kendi yaş grubu ve sağlıklı erişkin yaş grubu ile karşılaştırıp standart sapması araştırılır. Buna göre kendi yaş grubuna göre sapmalar **Z skoru**, 20 - 29 yaş grubunu erişkinlere göre olan sapmalar **T skoru** olarak adlandırılır. Genel kullanımda kabul gören değerlendirmeler T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak T skorunun daha çok postmenapozal osteoporozda ve ileri yaşta spesifik olduğu, genç erişkin İBH olgularında Z skorunun daha duyarlı olduğu yönünde öneriler mevcuttur (20). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre; normal kemik yoğunluğu T skorunun -1.0 veya üzeri, düşük kemik yoğunluğu (osteopoeni) -1.0 ile -2.5 arası, osteoporosis ise -2.5 veya daha fazlası olarak sınıflandırılmıştır. Ancak ECCO, İBH’da 50 yaştan genç olgularda Z skorunun değerlendirmeye alınmasını ve Z skoru -2.0 ise osteoporoz olarak kabul edilmesini önermektedir (20).

Kimlere DEXA yapalım sorusunun cevabı araştırılmıştır. Buna göre; postmenapozal dönemdeki kadınlar, 50 yaşın üzerindeki erkekler, 3 aydan uzun süre veya tekrarlayan kortikosteroid kullanacak olgular, hafif travmalarda bile kırık öyküsü olanlar ve hipogonadizmi olanlara DEXA ölçümü yapılmalıdır (3). Hipogonadizm özellikle gözden kaçan sık bir klinik tablodur. Örneğin İBH’nın kendisine bağlı olarak %6 olguda, kortikosteroid kullananlarda ise yaklaşık %30 oranında saptanmaktadır (6,18). Bunun dışında İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği tanı anında tüm olgulara indeks BMD değerlendirmesi yapılmasını önermektedir [EL2a, RGB] (22). DEXA, ke-

**Tablo 4.** Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde kullanılan yöntemler (3).

Teknik	Yer	Değişikliklerde Relatif Duyarlık	Tekrarlandığında Hata	Tanısıl Hata	Süre	Absorbe Edilen Doz
<b>Eski teknikler</b>						
SPA	Radius	1X	2-3	3-5	15	<1
DPA	Vertebra, kalça, tüm vücut	2X	2-4	4-10	20-40	5
QTC	Vertebra	3-4X	2-5	5-20	10-20	100-200
<b>Yeni teknikler</b>						
DEXA	Vertebra, kalça tüm vücut	2x	1-2.5	5-6	5	1-3
QUS	Calcaneus, tibia, falanks, patella	1	2-5	?	5-10	0
PDXA	Radius, calcaneus	2x	1-2	5	1	<1
PQCT	Radius	3-4x	1-2	5-10	10	10

SPA: Single photon absorptiometry, QTC: Quantitative CT, DEXA: Dual energy x-ray absorptiometry, QUS: Quantitative US, PDXA: Peripheral DEXA, PQCT: Peripheral quantitative CT

mik yoğunluğunda %5'lik değişikliklerden sonra duyarlılığı artan bir yöntem olduğu için, çok sık DEXA tekrarları gereksizdir. Takiplerin 2 - 3 yıl aralıklarla tekrarı uygun olur. Ancak kortikosteroid kullananlarda yıllık DEXA ölçümü gerekebilir. Bu izlemlerin sonlanım noktası belli değildir.

DEXA ölçümlerinde osteopeni/osteoporoz bulunan hastalarda; tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeler, Ca ve fosfor düzeyi, parathormon düzeyi, 25-OH vitamin D ve idrarda Ca atılımı araştırılmalıdır (6,21). İdrarda pirolin, hidroksi-pirolin, tip 1 kollagen, serumda tip 1 kollagen, alkalen fosfat, osteokalsin, tip 1 prokollagen gibi kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri tanı ve takipte kullanılmamaktadır (21).

## OSTEOPOROZ ve KIRIK RİSKİ

Kemik yoğunluğunda azalmanın en korkulan sonucu fraktür gelişimidir. Vertebra ve kalça kemiği gibi özellikle yük taşıyan kemiklerdeki fraktürler, hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaya-

cağı gibi, nörolojik tabloların gelişimine neden olabilir. Hastayı özürülü hale getirebilir. Osteoporoz ve kemik fraktürlerinin büyük bir çoğunluğu asemptomatik olabilir. Sırt ve kemik ağrısı, boy kısalması, kifoz klinik bulgular olabilir. Bu nedenle kemik yoğunluğunun başlangıçta saptanması ve fraktür gelişmeden gerekli önlemlerin alınması büyük önem taşır. BMD ile fraktür gelişimi arasında tam bir paralellik gösterilememiştir. Normal BMD'li Crohn olgularında bile fraktür riski olabilir. Bu riskler tablo 5'de gösterilmiştir (23).

Ancak beklenildiği gibi BMD düşük olgularda travmatik ve spontan fraktür riski İBH olgularında artmıştır. Bu artış sadece kalça eklemine olmayıp, vertebrada da gelişmektedir. Düşük BMD tek başına fraktür riskini arttırdığı gibi buna ek diğer faktörlerin varlığı fraktür riskini daha da arttırmaktadır. Bu risk faktörleri İngiliz Gastroenteroloji Derneği tarafından belirlenmiş ve Tablo 6'da özetlenmiştir (24). Burada dikkat edilmesi gereken nokta, düzeltilebilecek risk faktörlerini genel önlemler olarak ortadan kaldırmaktır. Tedavinin belki de en çok çaba gerektiren bölümü burasıdır.

Ayrıca bilgisayar ortamında hasta verileri girilerek gelecek 10 yıl için kırık olasılığını hesaplayan indeksler oluşturulmuştur. Bu indekslerden FRAX indeksine [www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx) adresinden ulaşılarak gelecekteki kırık olasılığı saptanabilir. Ancak İBH'nın güncel pratiğinde henüz kullanılmamaktadır.

## TEDAVİ

İBH'nın tedavi yönetiminde, kemik metabolizması değişiklikleri gözden kaçırılmaması gereken önemli bir bölümdür. Te-

**Tablo 5.** Normal kemik yoğunluklu olgularda fraktür riski

- Düzeltilemeyecek faktörler
  - o İleri yaş
  - o Osteoporotik kırık öyküsü
  - o Görme bozukluğu
  - o Nöromusküler hastalıklar
- Düzeltilebilir faktörler
  - o Düşük tartı
  - o Kortikosteroid kullanımı
  - o Sigara
  - o Aşırı alkol kullanımı

**Tablo 6.** Düşük kemik yoğunluklu bireylerde fraktür riski (24)

### Yüksek risk ( RR > 2 )

#### Değiştirilemez

İleri yaş ( > 70)

Daha önce osteoporotik fraktür öyküsü

#### Değiştirilebilir

Düşük VKI ( < 20 - 25 kg /m<sup>2</sup>)

Kilo kaybı ( > %10)

Fiziksel inaktivite

Kortikosteroid kullanımı

Antikonvülzan kullanımı

### Orta derecede risk ( RR 1-2)

#### Değiştirilemez

Kadın cinsiyet

Tedavisiz erken menapoz ( < 45)

Geç menarş ( > 15 )

Kısa fertil periyod ( < 30 yıl)

Osteoporotik fraktür aile öyküsü

#### Değiştirilebilir

Sigara

Düşük kalsiyum alımı

VKI: Vücut kitle indeksi

davi planlanması kemik kitlesini korumaya yönelik genel önlemler ve kemik kitlesini artırıcı medikal tedavi olarak ikiye ayrılır.

### **Kemik Kitlesini Korumaya Yönelik Genel Önlemler**

Osteoporoz ve fraktür riskini oluşturan, değiştirilebilir faktörler genel önlemlerin başlıca hedefini oluşturmaktadır. Buna göre;

1. Yaşam biçimini değiştirecek girişimler; hastanın fiziksel aktivitesinin artırılması ve yük taşıyan eklemlerin egzersizleri planlanır. Sigara ve alkol kullanımı terk edilir.
2. Hastanın beslenmesi düzenlenerek, dengeli beslenmeyle vücut kitle indeksi normal sınırlarda tutulmaya çalışılır.
3. İnflamatuvar aktivite etkin bir şekilde baskılanmalıdır. Üç yılın üzerinde tam remisyonda seyreden olgularda kemik dinamiği normalleşmede ve kemik kaybı ortan kalkmaktadır (25).
4. Kortikosteroidler uygun endikasyon, doz ve sürede kullanılmalıdır. Eğer olanak var ise başka bir antiinflamatuvar ajan kullanılmalı, gereksiz tekrar kullanımlardan kaçınılmalıdır.

### **Medikal Tedavi**

İBH'na bağlı osteoporoz tedavisi ile ilgili veriler çok sınırlı olduğu için, medikal tedavi adayı hastaların belirlenmesinde postmenapozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerle ilgili verilerden yararlanılmıştır.

1.  $Ca^{++}$  ve D vitamini desteği tedavinin temel taşlarıdır. Kortikosteroid kullanacak her hastaya, T skoru -1.5 ile -2.5 arasındaki hastalarda kullanımı endikedir.  $Ca^{++}$  1000 - 1200 mg/gün, D vitamini 800 - 1000 u/gün dozlarında verilmelidir. Kalsiyum sitrat biçiminde verilmelidir. Bunun avantajları; absorpsiyonunun daha iyi olması, kronik diyareli olgularda metabolik asidozu düzeltmesi, ürolityazis eğilimini azaltmasıdır. Ancak renal kaybı olan hastalarda, ince bağırsakta emilimi bozan malabsorpsiyonlu veya yüksek debili fistülü olan olgularda  $Ca^{++}$  dozu ayarlanmalıdır (3,6,20,21,24,26). Son yıllarda İBH üzerinde D vitamini olumlu etkisine dair epidemiyolojik gözlemlere ek olarak, epitel bariyerini devam ettirdiği, doğal immun yanıt (NOD2 gen transkripsiyonunu arttırmak, dendritik hücre maturasyonunu ve IL-12 üretimini azaltmak, IL-10 üretimini arttırmak vb) ve edinsel immun yanıt ( T-hücre kaynaklı

IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-21 üretimin azaltmak, hayvan modellerinde sitokin üretimini azaltmak vb) üzerine düzenleyici etkileri de saptanmıştır (27).

2. Bisfosfonatlar (Alendronat, risedronat, ibadronat, pamidronat, zolandroneik asit) kemik kaybı fazla ve fraktür riski yüksek olan olgularda seçilecek ilaçlardır. Bisfosfonatlar, pirofosfat benzeri bileşikler olup değişik yollardan kemik güçlendirici olarak etkili olurlar. Başlıca etkileri osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azaltmaktır. Bunu; kemik yüzeyindeki hidroksiapetit bölgelerine bağlanarak, osteoklastın rezorpsiyonunu engelleyerek gerçekleştirirler. Osteoklastik öncül hücreden osteoklast oluşumunu azaltır, apoptozisini artırırlar. Bisfosfonatların osteoblast ve osteosit apoptozisini engelleyerek özellikle kortikosteroidlere bağlı osteoporozu engellediği düşünülmektedir (28).

İBH olgularında medikal tedavi adaylarının seçimi özellikle büyük önem taşımaktadır. Postmenapozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkekler, tekrarlayan kortikosteroid kullananlar, üç aydan uzun kortikosteroid kullanan veya kullanacak olgular, hafif travma ile fraktür öyküsü olanlar ve hipogonadizmi olan olgular medikal tedavi adaydırlar (29). Bu olguların kemik yoğunlukları DEXA ile değerlendirilmeli ve T skorlarına göre tedavileri düzenlenmelidir. ECCO 50 yaşından gençlerde Z skorunun kullanılabileceğini önermektedir (20).

- a. T skoru  $> -1.5$  olgularda; sadece genel önlemlerin yeterli olduğu,  $Ca^{++}$  ve D vitamini ilavesi, düzenli ağırlık egzersizleri, sigara ve alkolün yasaklanması, steroid kullanımının azaltılması ve varsa hipogonadizmin düzeltilmesi önerilmektedir.
- b. T skoru -2.5 ile -1.5 arasındaki olgularda; genel önlemlere,  $Ca^{++}$  ve D vitamini ilavesine ek olarak, 2 yıl ara ile DEXA tekrarı, eğer uzun süreli kortikosteroid kullanma olasılığı mevcutsa bisfosfonat tedavisi önerilir.
- c. T skoru  $< -2.5$  veya vertebral fraktür öyküsü var ise, genel önlemlere,  $Ca^{++}$  ve D vitamini ilavesine ek olarak bisfosfonat tedavisi başlanır.

Tedavinin süresi belirsizdir. T skoru -1.5 üzerine çıktığında ve kortikosteroid tedavisi kesildiğinde medikal tedavi sonlandırılabilir. İBH'da osteoporoz tedavi algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.

## SONUÇ

Sonuç olarak İBH olgularında normal topluma göre kemik kitlesinde orta derecede azalma mevcuttur. Hastalığın erken yaşta başlaması, sürekli inflamatuvar aktivite, kortikosteroid gibi ilaçların kullanımı ve hipogonadizm osteoporoz gelişmesi üzerine etki eden olumsuz faktörlerdir. Kemik yoğunluğu-

nu değerlendirmede DEXA tercih edilen yöntemdir ve pratikteki yerini korumaktadır. Kemik kitlesinde azalma ile kırılma riski arasında birebir ilişki kurulmasa da, düşük BMD kırılma riskini büyük ölçüde arttırmaktadır. Kemik kitlesini koruyucu önlemlere özellikle dikkat edilmelidir. Osteoporoz tedavisinin kesin süresi belirsizdir.

## KAYNAKLAR

1. No authors listed. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
2. Wagon HJ, Leiman DA, Ayers GD, Schwartz DA. Survey of gastroenterologists' awareness and implementation of AGA guidelines on osteoporosis in inflammatory bowel disease patients: Are the guidelines being used and what are the barriers to their use? *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1082-9.
3. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.
4. Van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;243:59-64.
5. Schoon EJ, van Nunen AB, Wounter RS, et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: Prevalance in a Dutch population - based cohort. *Scand J Gastroenterol* 2000;232: 43-7.
6. Rosen HN. [www.update.com/metabolic-bone-disease-inflammatory-bowel-disease-2013](http://www.update.com/metabolic-bone-disease-inflammatory-bowel-disease-2013), 1-17.
7. Mihaller P, Lörinczy K, Lakatos PL. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5536-42.
8. Frei P, Fried M, Hugenbühler V, et al. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006;73:40-6.
9. Von Tirpitz C, Reinshagen M. Management of osteoporosis in patients with gastrointestinal diseases. *Eu J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:869-76.
10. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008;57:684-94.
11. Theill LE, Boyle WJ, Penniger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss and mammalian evolution. *Ann Rev Immunol* 2002;20:795-823.
12. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANK/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005;54:479-87.
13. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2005;43:973-83.
14. Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher PI, et al. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin. *Immunity* 2003;19:849-61.
15. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory bowel disease. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:101-8.
16. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2008;2:202-7.
17. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;12:1319-28.
18. Rosen HN. Pathogenesis, clinical features and evaluation of glucocorticoid-induced osteoporosis. [www.update.com/clinical-features-and-evaluation-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis-2013](http://www.update.com/clinical-features-and-evaluation-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis-2013), 1-9
19. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
20. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2013;7:1-33.
21. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16 (Suppl 3):1-37.
22. Kabaçam G, Tezel A. When and how frequently DEXA should be performed for the diagnosis and follow-up of osteoporosis in Crohn's Disease? *Turk J Gastroenterol* 2010;21:100-6.
23. Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bollani S, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1519-27.
24. Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. *British Society of Gastroenterology*. <http://www.bsg.org.uk-2007> ([http://www.bsg.org.uk/pdf\\_word\\_docs/ost\\_coe\\_ibd.pdf](http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/ost_coe_ibd.pdf))
25. Bernstein CN, Leslie DW. Therapy insight: osteoporosis in inflammatory bowel disease-advances and retreats. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:232-9.
26. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humprey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Medicine* 2009;122:599-604.
27. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, et al. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease-established concepts and future directions. *Aliment Phar Ther* 2012;36:324-44.
28. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonate: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45.
29. Bernstein NC. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:152-6.