

The Relationship of Adhesion Molecules (ICAM-1, VCAM-1) with TNF- α and Bone Mineral Densitometry in Patients with Ulcerative Colitis during Activation and Remission

Aktivasyon ve Remisyon Dönemindeki Ülseratif Kolitli Hastalarda Adezyon Molekülleri (ICAM-1, VCAM-1) ile TNF- α ve Kemik Mineral Dansitometrisi İlişkisi

Hasan Gögebakan¹ , Ömer Yılmaz² 

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Health Sciences University Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey

²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Atatürk University Faculty of Medicine Erzurum, Turkey

Cite this article as: Gögebakan H, Yılmaz Ö. The Relationship of Adhesion Molecules (ICAM-1, VCAM-1) with TNF- α and Bone Mineral Densitometry in Patients with Ulcerative Colitis during Activation and Remission. *Arch Basic Clin Res*. 2021; 3(3): 105–110.

ORCID iDs of the authors: H.G. 0000-0002-3448-4838; Ö.Y. 0000-0001-7471-4987.

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to show whether there is a correlation between adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1) and TNF α and bone mineral density (BMD) in ulcerative colitis (UC) patients during the activation and remission.

Materials and Methods: The study included 38 patients with a diagnosis of UC and 38 healthy controls. Serum samples were taken and BMDs were measured with DEXA. Ten patients received steroid therapy during the activation period. During the remission period, blood samples were taken from the patients and BMD measurements were made with DEXA.

Results: We found higher ICAM-1, VCAM-1 and TNF- α levels in activation period patients with UC compared to the remission period. At the same time, we found that patients with UC in both activation and remission periods had lower DEXA values compared to healthy controls, and in addition, patients with UC who received steroid treatment during the activation period had lower DEXA levels compared to patients with UC who did not receive steroids.

Conclusion: As a result; TNF- α , ICAM-1 and VCAM-1 levels in UC can guide the clinician in predicting the activation of the disease, and patients with UC should be closely monitored in terms of osteoporosis and fracture risk and their medical treatment should be regulated in this respect. At the same time, we believe that patients with UC who receive steroid therapy during the activation period will be at a higher risk for the development of osteoporosis.

Keywords: Ulcerative colitis, TNF- α , adhesion molecules, bone mineral density

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, ülseratif kolit (ÜK) hastalarında aktivasyon ve remisyon sırasında adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1) ile TNF α ve kemik mineral yoğunluğu arasında bir korelasyon olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, ÜK tanılı 38 hastayı ve 38 sağlıklı kontrol kişiyi içermektedir. Serum örnekleri alındı ve kemik mineral yoğunlukları DEXA ile ölçüldü. Aktivasyon döneminde 10 hasta steroid tedavisi aldı. Remisyon döneminde hastalardan kan örnekleri alınıp, DEXA ile KMY ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Aktivasyon döneminde ÜK'li hastalarda remisyon dönemine göre daha yüksek ICAM-1, VCAM-1 ve TNF- α düzeyleri bulduk. Aynı zamanda hem aktivasyon hem de remisyon dönemlerinde ÜK olan hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük DEXA değerlerine sahip olduğunu ve ayrıca aktivasyon döneminde steroid tedavisi alan ÜK hastalarının steroid tedavisi almayan ÜK'li hastalara göre daha düşük DEXA düzeylerine sahip olduğunu bulduk.

Sonuç: Sonuç olarak; ÜK'de TNF- α , ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin hastalığın aktivasyonunu tahmin etmede klinisyene yol gösterebileceği, ÜK'li hastaların osteoporoz ve kırık riski açısından yakın takip edilmesi ve medikal tedavilerinin bu açıdan da düzenlenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda aktivasyon döneminde steroid tedavisi alan ÜK'li hastaların osteoporoz gelişimi açısından daha fazla risk altında olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, TNF- α , adezyon molekülleri, kemik mineral yoğunluğu

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), etyolojisi bilinmeyen asemptomatik hafif inflamasyondan kolonun yoğun inflamasyonuna kadar ilerleyebilen, sık kanlı dışkı, kalın bağırsak hareket bozukluğu, potansiyel olarak kalıcı fibroz ve doku hasarı, sistemik semptomlar ve ameliyat ihtiyacı ile sonuçlanabilen remisyon ve relapslarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹⁻⁵

Adezyon molekülleri; İntraselüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) seviyeleri, vasküler endotelial disfonksiyonu yansıtabilen iki önemli biyobelirteçler. ICAM-1 ve VCAM-1 kanser oluşumunda, lökosit göçünde, embriyonal gelişimde, inflamasyon ve endotel hasarında kilit öneme sahiptirler.⁶⁻⁹ IL-1 ile birlikte Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- α) proinflamatuvar sitokin olarak birçok özelliği paylaşırlar ve inflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) inflamasyonun mukozada gelişmesinde önemli roller oynarlar. IL-1 ve TNF- α , makrofajlar ve monositlerin aktivasyonu ile birlikte sentezlenip, bağırsaktaki nötrofil, makrofaj ve düz kas hücrelerinde bulunan kemotaktik özelliklerdeki sitokinlerin regülasyonunda işlevleri vardır.¹⁰ İntestinal mukozada TNF- α etkisiyle, epitel duvarında bozulma, villöz epitelyal hücrelerinde apoptozisi başlatması ve bağırsak epitel hücrelerinde kemokin özellikteki sitokin sekresyonu ile inflamasyonda görev alır. TNF- α , adezyon molekülleri olan ICAM-1 ve E-selektin düzeyini arttırarak ve inflamasyonda görev alan kemokin ve sitokinleri uyarak endoteliumu aktive eder.¹¹

ÜK'in klinikte aktivasyon ve remisyon döneminde olduğunu gösteren altın standart diyebileceğimiz bir belirteç yoktur. Aynı zamanda ÜK'li hastalarda Kemik Mineral Dansitometrisi (KMD) üzerine etki eden risk faktörleri üzerine de görüş birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı; ÜK'li hastaların aktif ve remisyon aşamalarında serum ICAM-1, VCAM-1, TNF- α düzeylerinin, KMD düzeyleri ile aralarında bir bağlantı olup olmadığını belirlemek, aynı zamanda ÜK hastalarının aktif ve remisyon aşamaları ile kontrollerin ve aktif döneminde tedavi olarak steroid alan ÜK hastaları ile steroid tedavisi kullanılmayan hastaların KMD düzeylerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Dahiliye/Gastroenteroloji kliniklerine başvuran, yeni tanı veya hastalığı nüks eden ve hastaneye yatırılan, 38 ÜK hastası çalışmaya alındı. Yine gastroenteroloji ve dahiliye polikliniğine başvuran, dispepsi ve irritabl barsak hastalığı tanıları konulan 38 sağlıklı kontrol kişi dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubu demografik özellikleri ve ÜK'li hastaların kolon tutulum yerleri Tablo 1'de gösterildi. Yeni tanı konulan ÜK'li hastaların tanıları ve aktivasyon durumu; kolonoskopi,

Tablo 1. Ülseratif Kolitli Hastalar ile Kontrol Grubu Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre	Ülseratif Kolit (n:38)	Kontrol (n = 38)	P
Cinsiyet (K/E), n (%)	19(50)/19(50)	20(53)/18(47)	.814
Yaş (yıl)	43.2 $\pm$ 15.6	41.6 $\pm$ 14.3	.645
Boy (cm)	170.23 $\pm$ 0.83	171.02 $\pm$ 0.74	.879
Kilo (kg)	72.8 $\pm$ 7.6	71.9 $\pm$ 7.3	.665
Vücut kit indeksi, kg/m ²	25.7 $\pm$ 2.74	25.4 $\pm$ 2.85	.487
Kolon tutulum şekli			
Distal, n (%)	8 (21)		
Sol, n (%)	15 (39.5)		
Pankolit, n (%)	15 (39.5)		
Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.			

patolojik ve klinik bulgular eşliğinde tespit edildi. ÜK'li hastaların, hastalık tanısı, klinik veriler, tutulum yeri ve hastalık aktivitesi belirlenirken serum örnekleri ve KMD çekildi. Truelove-Witts kriterleri klinik aktivitenin değerlendirilmesi için kullanıldı.¹² Aktif dönemdeki ÜK hastaları hastaneye yatırılarak kliniğine göre tedavileri planlandı. Tüm hastalar tedavi ile remisyon evresine girdiler. Remisyon 3 ay-1 yıl olacak şekilde tekrardan tüm hastalar değerlendirildi. Truelove-Witts kriterleri ile remisyon döneminde oldukları belirlendi. Aktivasyon ve remisyon dönemindeki hastalar, aktivasyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubu, remisyon dönemindeki hastalar ile kontrol grup KMD düzeyleri karşılaştırıldı. Aktif dönemde indüksiyon için steroid tedavisi kullanan hastalar ile tedavi olarak steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde KMD düzeyleri karşılaştırıldı. Kliniğe yatırılan aktivasyon dönemindeki ÜK'li 38 hastadan 10 kişi ortalama 14 gün süreyle steroid tedavisi aldılar. Daha önceden ÜK tanısı konulmuş hastaların önceki tedavilerinde aldıkları steroid doz ve süresi bilinmiyordu.

Aktif döneminde ÜK'li hastaların kan örnekleri tedaviden önce ve remisyon 3 ay sonra alınıp, 3500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj edilip analizlerin yapılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı. KMD lomber vertebraların (1.2.3.ve 4.vertebralar) ve proximal femurun yöntem olarak Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) ile ölçülüp kaydedildi. Standart sapmalar ölçülen değerlerin genç erişkinine göre (Z skoru) ve kişi yaş grubuna göre (T skoru) tespit edildi. KMD kliniğe yatan aktif dönemdeki ÜK hastaları, remisyon dönemindeki ÜK hastaları ve kontrol grubu ise ayaktan olacak şekilde çekildi.

Çalışmaya aldığımız ÜK hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda dışlama kriterleri olarak; malignensi hikayesi, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, aktif enfeksiyonun varlığına sahip hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara yapılacak işlem ve tetkiklerin hastalığına yada tedavisine etki etmeyeceği hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilme yapıldı. Tamamı ile gönüllülük esasına dayanan çalışma olduğu hastaya belirtildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 17.04.2009 tarihli 3 sayılı oturumunun 77 no'lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Kurulu'nun 28.04.2009 tarihli 3 sayılı oturum 29 sayılı kararı yoluyla etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Tüm hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak aktif dönemdeki TNF- α , ICAM-1 ve VCAM-1, düzeyleri ile remisyon dönemindeki TNF- α , ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri SPSS (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) versiyon 15.0 programında Paired Sample T Testi ile analiz edildi. Hastaların aktif dönemdeki KMD T ve Z skorları ile remisyon dönemindeki KMD T ve Z skorları Paired Sample T Testi ile analiz edildi. Aktif dönemdeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun KMD T ve Z skorları Independence Sample T Testi ile analiz edildi. Remisyon dönemindeki ÜK hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun KMD T ve Z skorları Independence Sample T Testi ile analiz edildi. Aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanan hastalar ile aktif dönemde remisyon indüksiyonu için steroid kullanmayan hastaların remisyon döneminde bakılan KMD T ve Z skorları Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Veriler yüzde, sayı, standart ve ortalama sapma olarak verildi. Anlamlılık tüm testlerde düzeyleri $P < 0.05$ şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

ÜK'li hastaların ortalama yaş dağılımı 43.2 ± 15.6 yıl, (13-78) 19 erkek (%50) ve 19 kadından (%50) oluşmaktaydı. Kontrol grubu ortalama yaş dağılımı 41.6 ± 14.3 , (14-64) 20'si kadın (%53), 18'i erkek (%47) idi. Yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak hastalar ve sağlıklı kontrol grup karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi ($P = .814$, $P = .645$, sırasıyla). Vücut kitle indeksi ve kilo açısından istatistiksel açıdan hasta ve kontrol grup açısından fark tespit edilemedi ($= .487$, $= .665$, sırasıyla). Aktif dönemde olan ÜK'li hastaların Truelove-Witts kriterlerine göre, 4 hafif (%5), 13 orta (%35) ve 21 ağır (%55) hasta tespit edilip, remisyon indüksiyon için ağır grupta 10 hastaya mevcut tedavilere ek olarak steroid tedavisi başlandı. WHO'nun KMD sınıflaması göre ÜK'li 38 hastanın, 19'unda osteopeni (%50), 9'u osteoporoz (%23) ve 10'u normal (% 27) olarak belirlendi. ÜK'li hastaların aktif dönemde ICAM-1 serum ortalama değeri 611.12 ± 737.07 ng/mL, serum VCAM-1 ortalama değeri 10.27 ± 11.83 ng/mL ve serum TNF- α ortalama değeri 10.93 ± 12.36 pg/mL

Tablo 2. Aktivasyon Ve Remisyon Döneminde Ülseratif Kolitli Hastalarda ICAM-1, VCAM-1, TNF- α Değerleri

	Aktivasyon	Remisyon	
Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P
ICAM-1	611.12 ± 737.07	147.35 ± 49.78	.000
VCAM-1	10.27 ± 11.83	5.36 ± 5.49	.002
TNF- α	10.93 ± 12.36	4.19 ± 7.35	.008

ICAM-1: İntraselüler Adezyon Molekülü-1, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1, TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α , SS: Standart sapma.

olarak belirlendi. Serum ICAM-1 ortalama değeri remisyon döneminde 147.35 ± 49.78 ng/mL, ortalama serum değeri VCAM-1 5.36 ± 5.49 ng/mL ve ortalama serum TNF- α değeri 4.19 ± 7.35 pg/mL olarak belirlendi. ÜK'li hastaların aktivasyon ve remisyon döneminde ortalama serum ICAM-1, VCAM-1 ve TNF- α değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli fark tespit edildi ($P = .000$, $P = .002$, $P = .008$ sırasıyla) (Tablo 2).

Tablo 3'de aktivasyon döneminde ÜK hastalarının Lomber 1-4 T Skoru - 1.49 ± 1.26 , Lomber 1-4 Z Skoru - 1.07 ± 1.11 , Kalça Total T Skoru - 0.78 ± 1.02 ve Kalça Total Z Skoru - 0.30 ± 0.99 belirlendi. Bununla birlikte remisyonda ÜK hastalarında Lomber 1-4 T Skoru - 1.55 ± 1.14 , Lomber 1-4 Z Skoru - 1.13 ± 1.01 , Kalça Total T Skoru - 0.69 ± 1.02 ve Kalça Total Z Skoru - 0.25 ± 0.92 olarak belirlendi. ÜK'li hastaların aktivasyon ve remisyon döneminde Lomber 1-4 T Skoru, Lomber 1-4 Z Skoru, Kalça Total T Skoru ve Kalça Total Z Skorları arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı ($P = .424$, $P = .455$, $P = .712$, $P = .614$ sırasıyla).

Aktif dönemdeki ÜK hastalarının Lomber 1-4 T Skoru - 1.49 ± 1.26 , Lomber 1-4 Z Skoru - 1.07 ± 1.11 , Kalça Total T Skoru - 0.78 ± 1.02 ve Kalça Total Z Skoru - 0.30 ± 0.99 olarak belirlendi. Kontrol grubu Lomber 1-4 T Skoru - 0.73 ± 0.94 , Lomber 1-4 Z Skoru 0.07 ± 1 , Kalça Total T Skoru - 0.04 ± 0.62 ve Kalça Total Z Skoru 0.76 ± 0.77 olarak tespit belirlendi. ÜK'li aktivasyon dönemindeki hastalar ile kontrol grubu L1-L4 T Skoru, L1-L4 Z Skoru, Kalça Total T Skoru ve Kalça Total

Tablo 3. Aktivasyon Ve Remisyon Döneminde Ülseratif Kolitli Hastalarda KMD Değerleri

	Aktivasyon	Remisyon	
Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P
Lomber 1-4 T skoru	-1.49 ± 1.26	-1.55 ± 1.14	.424
Lomber 1-4 Z skoru	-1.07 ± 1.11	-1.13 ± 1.01	.455
Kalça total T skoru	-0.78 ± 1.02	-0.69 ± 1.02	.712
Kalça total Z skoru	-0.30 ± 0.99	-0.25 ± 0.92	.614

KMD: Kemik mineral dansitometre, SS: Standart sapma.

Z Skoru arasında istatistiksel açıdan fark tespit edildi ($P = .02$, $P = .003$, $P = .006$, $P = .004$, sırasıyla) (Tablo 4).

Tablo 5’de gösterildiği gibi, remisyon dönemindeki ÜK’li hastalarda Lomber 1-4 T Skoru -1.55 ± 1.14 , Lomber 1-4 Z Skoru -1.13 ± 1.01 , Kalça Total T Skoru -0.69 ± 1.02 ve Kalça Total Z Skoru -0.25 ± 0.92 olarak belirlendi. Kontrol grubu Lomber 1-4 T Skoru -0.73 ± 0.94 , Lomber 1-4 Z Skoru 0.07 ± 1 , Kalça Total T Skoru -0.04 ± 0.62 ve Kalça Total Z Skoru 0.76 ± 0.77 olarak belirlendi. ÜK’li hastaların remisyon dönemi ile kontrol grubu arasında Lomber 1-4 T Skoru, Lomber 1-4 Z Skoru, Kalça Total T Skoru ve Kalça Total Z Skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($P = .012$, $.001$, $.04$, $.002$ sırasıyla).

Aktif dönemde tedavi olarak steroid alan ÜK’li hastaların remisyon dönemindeki Lomber 1-4 T Skoru -2.73 ± 0.96 , Lomber 1-4 Z Skoru -2.19 ± 0.72 , Kalça Total T Skoru -1.54 ± 1.15 ve Kalça Total Z Skoru -0.85 ± 1.1 olarak belirlendi. Bununla birlikte steroid tedavisi almayan aktivasyon dönemindeki ÜK hastalarının Lomber 1-4 T Skoru -1.08 ± 0.85 , Lomber 1-4 Z Skoru -0.68 ± 0.81 , Kalça Total T Skoru -0.34 ± 0.82 ve Kalça Total Z Skoru -0.05 ± 0.76 olarak belirlendi. Steroid tedavisi ile aktivasyon döneminde remisyona giren hastalar ile başka ilaç tedavileriyle remisyona giren hastaların KMD’leri Lomber 1-4 T Skoru, Lomber 1-4 Z Skoru, Kalça Total T Skoru ve Kalça Total Z Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($< .001$, $P = .008$, $P = .01$, $= .014$ sırasıyla) (Tablo 6).

Tablo 4. Aktivasyon Dönemindeki Tüm Ülseratif Kolitli Hastalar Ve Sağlıklı Kontrol Grubu KMD Karşılaştırılması.

	Aktivasyon		Kontrol	
Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P	
Lomber 1-4 T skoru	-1.49 ± 1.26	-0.73 ± 0.94	.02	
Lomber 1-4 Z skoru	-1.07 ± 1.11	0.07 ± 1.00	.003	
Kalça total T skoru	-0.78 ± 1.02	-0.04 ± 0.62	.006	
Kalça total Z skoru	-0.30 ± 0.99	0.76 ± 0.77	.004	

KMD: Kemik mineral dansitometre, SS: Standart sapma.

Tablo 5. Remisyon Dönemindeki Ülseratif Kolitli Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubu KMD Karşılaştırılması

	Remisyon		Kontrol	
Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P	
Lomber 1-4 T skoru	-1.55 ± 1.14	-0.73 ± 0.94	.012	
Lomber 1-4 Z skoru	-1.13 ± 1.01	0.07 ± 1.00	.001	
Kalça total T skoru	-0.69 ± 1.02	-0.04 ± 0.62	.04	
Kalça total Z skoru	-0.25 ± 0.92	0.76 ± 0.77	.002	

KMD: Kemik mineral dansitometre, SS: Standart sapma.

TARTIŞMA

Çalışmamızın bulgularına göre, ÜK’li hastalarda aktivasyon döneminde remisyon dönemine göre daha yüksek ICAM-1, VCAM-1 ve TNF- α düzeyi tespit ettik. Aynı zamanda hem aktivasyon hem de remisyon dönemindeki ÜK’li hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük DEXA değerlerine sahip olduğu, buna ilaveten aktivasyon döneminde steroid tedavisi alan ÜK’li hastaların steroid almayan ÜK’li hastalara göre daha düşük seviyede DEXA düzeyine sahip olduğunu tespit ettik.

Aktivasyon ve remisyon aşamalarında ÜK hastalığı için bir çok farklı sitokin ile adezyon molekülünün oynadıkları roller belirlenmiştir. Mukozadaki TNF- α üretiminin inflamasyon yoğunluğu ile şiddetinin paralel özellikte olduğu tespit edilmiştir.^{15,16} TNF- α , sırayla, çeşitli inflamatuvar durumların patogeneğinde rol oynamıştır ve TNF- α ’nın önemi, ÜK dahil hastalık aktivitesini kontrol etmede anti-TNF- α antikorlarının etkinliği veya çözünür TNF- α reseptörlerinin uygulanmasıyla vurgulanmıştır.^{17,18} Yapmış olduğumuz çalışmada da yapılan çalışmalara paralel olarak inflamasyonun temel işlevinde önemli yer tutan serum TNF- α , ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ÜK’li hastaların aktivasyon döneminde, remisyon dönemi ile karşılaştırıldığında serum seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Hücre adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1), hasarlı dokuya kandan lökosit göçünün erken evrelerini düzenleyip, aynı zamanda antijen sunmada, lökositlerin aktivasyonu, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçü ve hedeflenen hücre lizisi gibi hücrelerin birbirleriyle etkileşimini zorunlu kılan immün ve inflamatuvar olaylarda görevlidirler. IL-1, IFN- γ ve TNF- α , benzeri sitokinlerin etkileriyle artan adezyon molekülleri akut dönemdeki ve kronik dönemdeki inflamasyon alanlarında meydana gelir.¹⁹ Jones ve ark.²⁰ yapmış olduğu çalışmada aktif dönemdeki İBH’lı hastalarda

Tablo 6. Aktivasyon Döneminde Steroid Kullanan Ülseratif Kolitli Hastalar ile Kullanmayan Ülseratif Kolitli Hastalar Arasındaki KMD Arasındaki İlişki

	Steroid Kullanan		Steroid Kullanmamış	
Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P	
Lomber 1-4 T skoru	-2.73 ± 0.96	-1.08 ± 0.85	<.001	
Lomber 1-4 Z skoru	-2.19 ± 0.72	-0.68 ± 0.81	.008	
Kalça total T skoru	-1.54 ± 1.15	-0.34 ± 0.82	.01	
Kalça total Z skoru	-0.85 ± 1.10	-0.05 ± 0.76	.014	

KMD: Kemik mineral dansitometre, SS: Standart sapma.

VCAM-1 seviyesinin remisyon dönemindeki hastalarla arasındaki farkı anlamlı bulmuşlar, ICAM-1 arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır. Patel ve ark.¹³ yapmış olduğu çalışmada ICAM-1'in ÜK'li hastalarda aktivasyonu gösteren bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır.¹³ Gulubova ve ark.²¹ yapmış olduğu çalışmada biyopsi ile kolonik mukozanın adezyon molekülü profilini ortaya koyarak; ÜK patogenezi ile ilgili olarak ICAM-1 ile VCAM-1'in rol alabileceği ile ilgili bulgular tespit etmişlerdir.²¹ Yapmış olduğumuz çalışmada, ÜK'li hastalarda hem ICAM-1 hem de VCAM-1'in serum düzeyleri aktivasyon döneminde remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit ettik.

İBH'da, düşük KMD ile ilişkili reçeteli ilaçlar, kronik inflamasyon, D vitamini eksikliği ve düşük vücut kitle indeksi ile sonuçlanan malabsorpsiyon da dahil olmak üzere osteoporoz gelişimine katkıda bulunan çeşitli faktörlerin olduğu düşünülmektedir.^{14,22,23} İBH hastalarında osteoporoz prevalansının % 5-37 arasında olduğu öne sürülmüştür.²⁴ Kayaçetin ve ark.²⁵ yapmış olduğu çalışmada; İBH'da artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik oluşumu proinflatuar sitokinlerin özellikleri; İL-1, İL-4, İL-6 ve TNF- α , TGF ile osteoklast oluşumunu stimüle edip kemiklerin yıkımını arttırarak, osteoblast fonksiyonunuda azalttıklarını göstermişler, hastalık süresi, aktivitesi ve biyokimyasal bulgular ile KMD arasında bağlantıyı net olarak ortaya koyamamışlar. Yapılan çalışmalarla paralel olarak çalışmamızda, ÜK'li hastaların aktivasyon ve remisyon dönemi ile kontrol grubuna göre KMD'de azalma tespit ettik. Aynı zamanda aktivasyon sırasında steroid tedavisi alan ÜK'li hastalarda almayan hastalara göre KMD'de daha belirgin bir azalma tespit ettik. Aktivasyon döneminde steroid tedavisi almayan hastalarda da osteopeni ve osteoporozun sağlıklı insanlara göre daha sık olması, steroid tedavisi dışındaki faktörlerin özellikle inflamasyonun KMD üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. İlki, bu çalışma nispeten az sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. İkinci olarak, steroid tedavisi dışında osteoporoz üzerine etki eden diğer medikal tedaviler ve besinsel gıdaların etkisi nedensel olarak incelenmemiştir. Daha fazla hasta sayısı ve osteoporoz üzerine etki eden diğer nedenler göz önüne alınarak ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; ÜK'de TNF- α , ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin hastalığın aktivasyonunu tahmin etmede klinisyene yol gösterebileceği, osteoporoz ve kırık riski açısından ÜK'li hastaların düzenli izlenilmesi ve hastaların tedavilerinde bu yönden planlanması gerekmektedir. Bununla birlikte aktivasyon döneminde olan ve steroid tedavisi alan hastalar daha fazla osteoporoz geliştirme riskine sahip olabileceklerini düşünmekteyiz.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was obtained from the Atatürk University Faculty of Medicine (decision number: 77, 17.04.2009), and the Board of Internal Medicine (decision number: 29, 28.04.2009).

Informed Consent: Informed consent was obtained for each participant.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.G.; Design - H.G. Supervision - H.G.; Resources - H.G.; Materials - H.G.; Data Collection and/or Processing - H.G.; Analysis and/or Interpretation - H.G.; Literature Search - H.G.; Writing Manuscript - H.G.; Critical Review - H.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (decision number: 77, 17.04.2009) ve çalışma onayı İç Hastalıkları AD Kürsü Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no: 29, 28.04.2009).

Hasta Onamı: Her hastadan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.G.; Tasarım - H.G.; Denetleme - H.G.; Kaynaklar - H.G.; Malzemeler - H.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.G.; Analiz ve/veya Yorum - H.G.; Literatür Taraması - H.G.; Yazıyı Yazan - H.G.; Eleştirel İnceleme - H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

REFERENCES

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [Crossref]
2. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351361.e5. :351361.e5. [Crossref]
3. Dotti I, Mora-Buch R, Ferrer-Picon E, et al. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2017;66(12):2069-2079. [Crossref]
4. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;380(9853):1606-1619. [Crossref]
5. Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1356-1363. [Crossref]
6. Shim BJ, Lee DH, Youn HJ. Increased soluble vascular adhesion molecule-1 concentration is associated with impaired coronary flow reserve in cardiac syndrome X. *Heart Vessels*. 2014;29(6):723-731. [Crossref]

7. Kacso IM, Potra AR, Rusu A, et al. Relationship of endothelial cell selective adhesion molecule to markers of oxidative stress in type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(2):170-176. [\[Crossref\]](#)
8. Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman PJ. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):253-259. [\[Crossref\]](#)
9. Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K, et al. Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1. *Planta Med*. 2001;67(2):108-113. [\[Crossref\]](#)
10. Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics*. 2009;3:77-97.
11. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-: Structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1215-1228. [\[Crossref\]](#)
12. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1995;29(4947):1041-1048. [\[Crossref\]](#)
13. Patel RT, Pall AA, Adu D, Keighley MR. Circulating soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(11):1037-1041. [\[Crossref\]](#)
14. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. [\[Crossref\]](#)
15. Nakamura M, Saito H, Kasanuki J, Tamura Y, Yoshida S. Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992;33(7):933-937. [\[Crossref\]](#)
16. Olson AD, Ayass M, Chensue S. Tumor necrosis factor and il-1 β expression in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16(3):241-246. [\[Crossref\]](#)
17. Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res*. 2015;165(2):270-282. [\[Crossref\]](#)
18. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1771-1780. [\[Crossref\]](#)
19. Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med*. 2008;4(1):4-10.
20. Jones SC, Banks RE, Haidar A, et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;36:724-730. [\[Crossref\]](#)
21. Gulubova MV, Manolova IM, Vlaykova TI, Prodanova M, Jovchev JP. Adhesion molecules in chronic ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:581-589. [\[Crossref\]](#)
22. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures. *JAMA*. 2018;319(24):2532-2551. [\[Crossref\]](#)
23. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Position development conference on bone densitometry executive summary of the 2013 international society for clinical densitometry position development conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16(4): 455-466. [\[Crossref\]](#)
24. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(3):239-254. [\[Crossref\]](#)
25. Kayaçetin E, Kısakol G. İnflamatuvar barsak hastalarında kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi. *Endoskopi*. 2003;14:123-128.