

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA
EKLEM TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇİĞDEM KUCUR YÖNET

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA
EKLEM TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÇİĞDEM KUCUR YÖNET

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. HÜSEYİN ATASEVEN

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin Ataseven'e teşekkür ederim.

Yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Adem Küçük'e teşekkür ederim.

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan aileme teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Fethi'ye destek ve sabırları için sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı ile Takipli Hastalarda Eklem Tutulumunun Değerlendirilmesi, Dr. Çiğdem Kucur Yönet, Uzmanlık Tezi, Konya, 2020

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalığı seyrinde başka organların etkilendiği ekstra-intestinal manifestasyonlar sık görülür. Bu çalışmada, hastanemizde İBH tanısı ile takipli hastalarda eklem tutulumu sıklığının ve tipinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2014 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji ve Romatoloji Kliniği ve Polikliniği'nde takip edilen İBH tanılı hastalar dahil edildi. Retrospektif olarak, hastane otomasyon sistemi kullanarak radyoloji görüntüleri ve raporlarından hastaların eklem tutulumları, demografik, laboratuvar ve kolonoskopi bulguları kayıt altına alındı. Eklem tutulumu varlığı ve tipi ile hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya İBH tanısı ile takip edilen toplam 290 hasta (189 ÜK, 101 CH) dahil edildi. Hastaların 120'si (%41.4) kadın, 170'i (%58.6) erkekti (E/K: 1.4) ve yaş değeri ortalama 45.1 ± 14.5 olarak hesaplandı. Hastaların 29'unda (%10) AS, 13'ünde (%4.5) izole sakroileit ve 20'sinde (%6.9) periferal artropati tanısı/bulgusu mevcuttu. Periferal artropatisi olan 1 (%5), izole sakroileiti olan 4 (%30.7) hastanın romatoloji başvurusu olmadığı tespit edildi. Aksiyel tutulum ve AS sıklığı Crohn hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.003$ ve $p=0.044$). Pankolit olan ÜK hastalarında olmayanlara göre aksiyel tutulum sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%16.7'ye karşın %6.5, $p=0.027$). Periferal artropatisi ve aksiyel tutulumu olan hastalarda ESH ve CRP değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

Sonuç: İnflamatuvar barsak hastalığı takip eden gastroenteroloji kliniklerinin, hastaları eklem tutulumu açısından da değerlendirmesi, daha fazla sayıda hastanın erken dönemlerde romatoloji kliniklerine yönlendirilmesini sağlayacaktır. Böylelikle, uzun dönem tedavisiz kalan eklem hastalıklarının oluşturacağı deformite ve sakatlıkların önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, İnflamatuvar barsak hastalığı, İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit, Ülseratif kolit

ABSTRACT

The Evaluation of Joint Involvement in Patients Followed with the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease

Dr. Çiğdem Kucur Yönet, Specialty Thesis, Konya, 2020

Aim: In the course of inflammatory bowel disease, extra-intestinal manifestations are frequently seen, in which other organs systems are affected. In this study, it was aimed to evaluate the frequency and type of joint involvement in patients followed up with the diagnosis of IBD in our hospital.

Methods: The study included patients diagnosed with IBD, who were followed in Meram Medical Faculty Gastroenterology and Rheumatology Clinics and Outpatient Clinics between January 2014 and December 2019. Retrospectively, the patient's joint involvement from radiology images and reports, demographic, laboratory and colonoscopy findings were recorded using a hospital automation system. The relationship between the presence and type of joint involvement and the demographic, clinical and laboratory parameters of the patients were investigated.

Results: A total of 290 IBD patients (189 UC, 101 Crohn) were included in the study. 120 (41.4%) of the patients were female, 170 (58.6%) were male (M/F: 1.4) and the median age was calculated as 44 (19-86). 29 (10%) patients had AS, 13 (4.5%) patients had isolated sacroileitis and 20 (6.9%) patients had peripheral arthropathy diagnosis or findings. It was determined that 1 (5%) patient with peripheral arthropathy and 4 (30.7%) with isolated sacroileitis did not have rheumatology admission. Axial involvement and AS frequency were significantly higher in Crohn's disease patients ($p=0.003$ and $p=0.044$, respectively). The frequency of axial involvement was found to be significantly higher in UC patients with pancolitis than those without (6.5% vs. 16.7%, $p=0.027$). ESR and CRP levels were significantly higher in patients with peripheral arthropathy and axial involvement.

Conclusion: The evaluation of patients in terms of joint involvement at gastroenterology clinics following inflammatory bowel disease, will ensure that more patients are directed to rheumatology clinics in the early stages. Thus, deformity and disability caused by joint diseases that remain untreated for a long time can be prevented.

Keywords: Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, Inflammatory bowel disease associated arthritis, Ulcerative colitis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	2
2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi	3
2.3. Ülseratif Kolit.....	4
2.3.1.Klinik Bulgular	4
2.3.2. Laboratuvar ve Görüntüleme.....	5
2.3.3. Tanı	6
2.4. Crohn Hastalığı.....	8
2.4.1. Klinik Bulgular	8
2.4.2. Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme	10
2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Ekstra-intestinal Bulguları	11
2.5.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları İlişkili Eklem Bulguları	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. İstatistiksel analiz	17
4. BULGULAR	19
4.1. Çalışma Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	19
4.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tipine Göre Bulgularının Değerlendirilmesi....	20
4.2.1. Ülseratif Kolit Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi.....	21

4.2.2. Crohn Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi	23
4.3. Çalışma Grubunun Eklem Tutulum Yerlerine Göre Bulgularının Değerlendirilmesi.....	24
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	33
7. REFERANSLAR	34



TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1. İnflamatuvar barsak hastalıklarında izlenebilen ekstra-intestinal bulgular.....	11
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik bulgular.....	19
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar bulguları.....	20
Tablo 4.3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının bulgularının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.4. Ülseratif kolit hastalarının periferel artropati varlığına göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.5. Ülseratif kolit hastalarının aksiyel tutulum varlığına göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.6. Ülseratif kolit hastalarının pankolit varlığına göre eklem tutulumlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.7. Crohn hastalarının periferel artropati varlığına göre karşılaştırılması... 	23
Tablo 4.8. Crohn hastalarının aksiyel tutulum varlığına göre karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.9. Periferel artropatisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.10. Aksiyel tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	26
Tablo 5.1. İBH hastalarında eklem tutulumunun değerlendirildiği çalışmalar ile sonuçlarımızın karşılaştırılması.....	31

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan spondilit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GIS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: İnsan lökosit antijeni
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
RA	: Romatoid artrit
ÜK	: Ülseratif kolit

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları remisyon ve relaps dönemleriyle karakterize, otoimmün ve inflamatuvar bir grup hastalıktır (Cosnes 2002). İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) immün aracılı kronik bir durumdur. İki ana hastalıktan oluşur; ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). Ülseratif kolit kolonu etkiler iken, CH gastrointestinal sistemin (GIS) ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bileşenini tutabilir (Cosnes 2011).

Ülseratif kolitin başlıca semptomları ishal, rektal kanama, tenesmus, mukus geçişi ve kramp şeklinde karın ağrısıdır. Semptomların şiddeti, hastalığın derecesi ile ilişkilidir (Gionchetti 2015). Crohn hastalığında hastalık yeri klinik bulguları etkiler. En yaygın inflamasyon bölgesi terminal ileum olduğundan, ileokolitin olağan semptomları, sağ alt kadranda ağrısı ve ishalin tekrarlayan atakları öyküde bulunur. Kolon tutulumunda ise yaygın karın ağrısı, kanlı mukuslu ishal birlikteliği görülebilir. Gastroduodenal tutulumun eşlik ettiği Crohn hastalığında, önde gelen semptomlar bulantı, kusma ve iştahsızlık, perianal hastalıkta ise şiddetli perianal ağrı ve pürülan akıntılı fistül ağızları görülmektedir (Van Assche 2010, Cosnes 2011).

İnflamatuvar barsak hastalığında başka organların tutulumunun eşlik ettiği durumlara 'ekstra-intestinal manifestasyonlar' denilmektedir. İnflamatuvar artropatiler, İBH hastalarında en sık görülen ekstraintestinal manifestasyonlardır. Periferik ve aksiyel olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik artropatiler kendi içerisinde tip I ve tip II, aksiyel artropatiler ise ankilozan spondilit (AS) ve izole sakroileit olmak üzere iki farklı formda incelenir. Bazı yazarlar aksiyel eklem tutulumu ve periferik eklem tutulumunun birlikte olduğu olguları Tip III olarak sınıflandırmışlardır (Smale 2001).

Bu çalışmada, hastanemizde İBH tanısı ile takipli hastalarda eklem tutulumu sıklığının ve tipinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları remisyon ve relaps dönemleriyle karakterize, otoimmün, inflamatuvar ve kronik bir grup hastalıktır (Cosnes 2002). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki ana hastalıktan oluşur. Ülseratif kolit kolonu etkiler iken, Crohn gastrointestinal sistemin ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bileşenini tutabilir (Cosnes 2011).

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakası ile sınırlı inflamasyon ataklarının tekrarlanması ve iyileşmesi ile karakterize kronik bir inflamatuvar durumdur. Hastaların tamamına yakınında rektum etkilenir, kolonun daha proksimal kısımları devamlılık arz edecek şekilde tutulur. Ülseratif kolitin şiddeti genellikle hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır; bununla birlikte, hastalık aktivitesinin tanımları kullanılan spesifik endekse veya puana bağlı olarak değişebilir (Silverberg 2005).

Crohn hastalığı, transmural inflamasyon ve atlamalı tutulma alanları (yani, hastalık alanlarıyla kesintiye uğramış normal görünen barsak segmentleri) ile karakterizedir. Crohn hastalığının transmural inflamatuvar doğası, fibroz ve darlıklara ve ülseratif kolitli hastalarda tipik olarak görülmeyen obstruktif klinik tablolara yol açabilir. Transmural inflamasyon, mikroperforasyon ve fistül oluşumuna yol açan sinüs yollarına da neden olabilir. Crohn hastalığı sıklıkla ileum ve proksimal kolon bölgesinde tutuluma sebep olmaktadır (Silverberg 2005).

Etiyoloji ve patogenez kesin olarak aydınlatılmış değildir. Fizyolojik koşullarda, normal olarak barsakların iç kısmını tutan epitel hücreleri (barsak epitel hücreleri), komensal mikrobiyota, dokulardaki bağışıklık hücreleri arasında bir denge bulunur. Yaygın kanı, süperorganizma olarak birlikte işlev gören bu üç ana konakçı bölümünün her biri spesifik çevresel (örneğin, sigara içme, antibiyotikler, enteropatojenler) ve genetik faktörlerden etkilenir, duyarlı bir konakçıda bu durum kümülatif ve etkileşimli olarak dengeyi bozar, bunun sonucunda kronik düzensiz bir inflamasyon meydana gelir (Cosnes 2011).

İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde, steroidler, immünomodülatörler (6-merkaptopürin, metotreksat veya azatiyoprin gibi) ve/veya biyolojik ilaçlar (infliksimab, adalimumab, certolizumab veya natalizumab dahil) kullanılmaktadır. Tedavideki amaç,

komplifikasyon oluşumunu engellemek ve indüksiyon oluşturup bunun devamını sağlamaktır.

2.2. İnflamatuar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi

İnflamatuar barsak hastalığı insidansı ve prevalansı bazı bölgelerde artmaktadır ve aynı zamanda coğrafi bölgeye göre de değişmektedir. Örneğin, Rochester Epidemiyoloji Projesi verilerinin kullanıldığı bir çalışmada, hem ÜK hem de CH prevalansı 2000 ve 2011 yılları arasında artmış bulunmuştur. Bu çalışmada, ÜK için %34, Crohn için ise %41'lik artış bildirilmiştir. Bu duruma, ortalama yaşam süresinin uzamasının da katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Loftus 2007, Shivashankar 2017).

Kuzey Amerika'da, İBH insidans oranları ÜK için 100.000 kişi-yıl başına 2.2 ile 19.2 vaka ve CH için 100.000 kişi-yıl başına 3.1 ile 20.2 vaka arasında değişmektedir (Shivashankar 2017). Crohn hastalığı ve ÜK insidansı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görünmektedir; ancak Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşmiş ülkelerde, İBH insidansı artmaktadır (Molodecky 2012, Ng 2018).

Kuzey ve güney yarım küre arasında insidans farkı mevcuttur. Kuzeyde hem ÜK hem de CH insidansı daha yüksektir (Nerich 2006, Khalili 2012). Bu eğilimin, düşük güneş ışığı ve D vitamini düzeylerinin İBH açısından risk faktörü olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Nerich 2011, Ananthakrishnan 2012).

İnflamatuar barsak hastalıkları her yaşta prezante olabilir. Ancak, hem ÜK hem de Crohn hastalarının çoğunda hastalık 15-30 yaşları arasında başlamaktadır. Bazı çalışmalarda ise her iki hastalık için bimodal yaş dağılımı tarif edilmiş ve olası ikinci pikin 50-80 yaşları arasında olduğu ifade edilmiştir (Ekbom 1991, Bernstein 2006).

Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Erişkin başlangıçlı Crohn hastalığında, hormonal faktörlerin etkisine işaret edecek şekilde hafif kadın cinsiyet baskınlığı olduğu, ÜK hastalarında ise hafif erkek baskınlığı olduğu bildirilmiştir (Loftus 2000, Shivashankar 2017).

İnflamatuar barsak hastalıkları yahudilerde daha yaygın olarak izlenmektedir (Karlinger 2000). Siyahlarda ve Hispanik nüfusta beyaz ırka göre insidansı daha düşüktür (Sonnenberg 1991). Ancak, etnik ve ırksal farklılıklar çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile de ilişkili olabilir (Khalili 2012). Örneğin, Avrupa ve Amerika yahudilerinde Asya ve

Afrika'dakilere göre İBH sıklığı daha yüksektir. Ek olarak, İBH insidansı beyaz ırktan olmayıp şehirlerde yaşayanlarda artmakta ve bazı durumlarda beyaz ırkı geçebilmektedir (Niv 1991).

Ülkemizden yapılan İBH prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmiştir. 2003 yılında Trakya bölgesinde gerçekleştirilen çalışmada, ÜK prevalansı 100.000'de 4.9, insidansı ise 100.000'de 0.59-0.89 bulunmuştur (Tezel 2003). İnflamatuvar barsak hastalığı çalışma grubunun 2009 yılında bildirdiği çok merkezli çalışmada, ÜK için insidans 100.000'de 4.4, Crohn hastalığı için ise 100.000'de 2.2 olarak bulunmuştur (Tozun 2009).

2.3. Ülseratif Kolit

2.3.1.Klinik Bulgular

Ülseratif koliti olan hastalar sıklıkla ishal ile prezente olurlar. Bu durum kanlı ishal şeklinde de olabilir. Rektal inflamasyona bağlı olarak barsak hareketleri artmıştır ve gaita volümü düşüktür. Kolik tarzda karın ağrısı, tenesmus ve inkontinans eşlik edebilir. Ön planda distal tutulumu olanlarda sık kan ve mukus atılımının eşlik ettiği konstipasyon da gelişebilir (Silverberg 2005).

Semptomların başlaması genellikle tedricidir ve haftalar içerisinde semptomlar progresyon gösterir. Semptomlar başlamadan haftalar veya aylar önce rektal kanama öyküsü olabilir. Semptomların şiddeti, hafif hastalık tablosunda günde 4 defadan az kanlı veya kansız dışkılama şeklinde olabileceği gibi, ağır hastalık durumunda ciddi krampların ve sürekli kanamanın eşlik ettiği günde 10 defadan fazla dışkılama şeklinde de ortaya çıkabilir (Silverberg 2005).

Hastaların ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomları olabilir. Hatta bazı hastalarda demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemi sonucu dispne ve çarpıntı da gelişebilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti intestinal hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilidir (Silverberg 2005).

Özellikle hafif hastalığı olanlarda fizik muayene sıklıkla normaldir. Orta veya ağır hastalığı olanlarda palpasyon ile abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk izlenebilir. Rektal muayene ile kanama varlığı tespit edilebilir. Uzun süredir ishali olanlarda malnütrisyona sekonder olarak kas kaybı, cilt altı yağ dokusu kaybı ve periferik ödem bulguları ortaya çıkabilir (Silverberg 2005).

Hastalığın tedavisini yönetebilmek ve uzun dönem sonuçlarını öngörmek için hastalık şiddetini belirlemek önemlidir ve bu amaçla klinik hastalık aktivite indeksleri kullanılmaktadır. Sık kullanılan Montreal sınıflandırmasında hastalar ishal sıklığı ve şiddeti, sistemik semptomların varlığı ve laboratuvar anormalliklerine göre hafif, orta ve ağır şekilde kategorize edilir (Satsangi 2006).

Hafif; kanlı veya kansız günde 4 veya daha az ishal, sistemik semptomlar yok ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) normal. Hafif kramp şeklinde ağrı, tenesmus ve konstipasyon periyotları.

Orta; sık, kıvamsız ve kanlı ishal (>4 /gün), transfüzyon gerektirmeyecek şekilde hafif anemi ve çok şiddetli olmayan karın ağrısı. Düşük düzeyde ateş dahil minimal sistemik semptomlar. Yeterli nütrisyon genellikle sağlanır ve kilo kaybı oluşmaz.

Ağır; tipik olarak sık kıvamsız ve kanlı ishal ($6 \geq$ /gün). Ciddi kramplar ve ateş ($\geq 37.5^\circ\text{C}$), taşikardi (≥ 90 /dk), anemi (Hgb <10.5 g/dl) veya ESH yüksekliğinin (≥ 30 mm/h) olduğu sistemik toksisite bulguları.

Bununla birlikte, çoğu ÜK hastası hafif şiddette atak ile prezante olur. İlk başvuru anında hastaların yaklaşık %27'sinde orta düzeyde, %1'inde ağır düzeyde hastalık mevcuttur (Langholz 1991).

Hastalığın yayılımını belirlemek, uygun tedavi algoritması belirlemek için anahtar role sahiptir. Bu amaç için geliştirilen Montreal sınıflamasında, hastalık yayılımı tanımlanmasında endoskopik olarak üç alt grup belirlenmiştir (Satsangi 2006).

Ülseratif proktit; tutulum rektum ile sınırlıdır (inflamasyonun proksimal yayılımı, rektosigmoid bileşkenin distalindedir).

Sol taraflı ÜK (distal ÜK); tutulum splenik fleksuranın distalindeki kolorektal bölgededir.

Ekstensiv ÜK (pankolit); tutulum splenik fleksuranın proksimaline uzanır.

2.3.2. Laboratuvar ve Görüntüleme

Ülseratif kolit hastalarında anemi, ESH yüksekliği, düşük albümin düzeyi, ishal ve dehidratasyona sekonder elektrolit bozuklukları gelişebilir. Primer sklerozan kolanjit gelişen hastalarda serum alkalin fosfataz düzeylerinde yükseklik izlenebilir (Silverberg 2005).

Ülseratif kolit tanısı için abdominal görüntüleme yapmaya gerek yoktur. Ancak, kolit semptomları ile başvuran hastalarda uygulanabilir. Hafif ve orta düzeyde hastalığı olanlarda sıklıkla abdominal radyografi normaldir. Proksimal konstipasyon, mukozal kalınlaşma veya ödeme sekonder “parmak izi” görüntüsü ve ağır veya fulminan ÜK hastalarında kolonik dilatasyon bulguları tespit edilebilir (Gourtsoyannis 2006).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile barsak duvarında belirgin kalınlaşma izlenebilir ancak bu bulgu spesifik değildir. Hafif ve erken mukozal hastalık durumunda baryum enema görüntülemesi, BT ve MRG’ye göre daha sensitiftir. Ağır hastalık durumunda ise bu üç yöntemin duyarlılığı eşit kabul edilir (Sailer 2005).

Doppler ultrasonografi ile aktif ÜK olgularında kalınlaşmış hipoeoik mukozal tabaka görüntülenebilir. Daha ciddi olgularda, transmural barsak duvarı kalınlaşması izlenebilir. Ancak, bu sonografik bulgular ÜK için spesifik değildir ve diğer sebeplere bağlı kolitlerde de ortaya çıkabilir (Silverberg 2005).

2.3.3. Tanı

Ülseratif kolit şüphesi ile değerlendirilen bir hastada, kolitin diğer sebepleri ekarte edilmeli, ÜK tanısı konulmalı ve hastalığın yayılımı ile şiddeti belirlenmelidir (Silverberg 2005).

Ülseratif kolit tanısı için dört haftadan uzun süren kronik ishal, endoskopi ile aktif inflamasyon ve biyopside kronik değişikliklerin varlığı gerekmektedir. Bu bulguların ÜK için spesifik olmaması nedeniyle tanı için diğer kolit nedenlerinin hikaye, laboratuvar ve kolon biyopsisi ile dışlanması da gerekmektedir (Silverberg 2005).

Tıbbi öyküde, kolitin diğer sebepleri sorgulanmalıdır. Burada, amibiazis dahil parazitik enfeksiyonların endemik olduğu bölgelere yakın zamanda ziyaret öyküsü, yakın zamanda antibiyotik kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria ve herpes simpleks virüsü proktit yapabilir) açısından risk faktörleri araştırılmalıdır. Aterosklerotik hastalık veya geçmişte iskemik epizodlar kronik kolonik iskemi varlığını düşündürebilir. Abdominal/pelvik radyasyon ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç maruziyeti sonrası da kolit gelişebilmektedir. İmmün-kompromize hastalarda, sitomegalovirüs ÜK tablosunu taklit edebilir (Silverberg 2005).

Laboratuvar incelemede, gaita örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu ile C. Difficile toksini, rutin gaita kültürü (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia), mikroskopi ile ova ve parazit bakışı ve şüpheli seyahat öyküsü olanlarda gaitada Giardia antijen testi uygulanmalıdır. Ek olarak, cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından riskli olan gruplarda C. trachomatis, N. gonorrhoeae, HSV ve Treponema pallidum başta olmak üzere mikrobiyolojik ve serolojik testler yapılmalıdır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için tam kan sayımı, elektrolitler, albümin ve inflamasyon belirteçleri [ESH veya C-reaktif protein (CRP)] çalışılmalıdır (Rubin 2019).

Ülseratif kolit hastalarında endoskopik bulgular nonspesifiktir. Kolon biyopsisi, inflamasyonun kronikliğini göstermek ve diğer kolit sebeplerini dışlamak için mutlaka gereklidir. İleokolonoskopi, terminal ileumun inflamasyon açısından değerlendirilmesine imkan sunar. Böylelikle, Crohn hastalığı açısından da değerlendirme ve kolonik hastalığın yayılımı ve şiddetinin tespiti sağlanmış olur. Bununla birlikte, hastanede yatan ağır kolit olgularında toksik megakolon veya perforasyon riskinden dolayı kolonoskopi yapılmamalı, bu durumdaki hastaların rektum ve distal sigmoid kolonları fleksibl sigmoidoskopi ile değerlendirilmelidir (Travis 2012).

Endoskopik değerlendirmede, vasküler hatların kaybolması ve eritematöz görünüm tespit edilebilir. Ek olarak, mukozal granülarite, peteşi, eksüda, ödem, erozyon ve spontan kanama odakları izlenebilir. Daha ağır olgularda, makro ülserasyonlar, belirgin kanama ve bol eksüda görüntülenebilir. Hastalık tutulum bölgelerinde, önceki inflamasyona sekonder non-neoplastik psödopolipler mevcut olabilir (Samuel 2013).

Biyopside kript absesi, kript dallanması, kısalması ve düzensizliği ile kript atrofi ÜK düşündürülen özelliklerdir. Musin depolanması ve Paneth hücre metaplazisi gibi epitel hücre bozuklukları gözlenebilir. Artmış lamina propria selüleritesi, bazal plazmositozis, bazal lenfoid agregatlar ve lamina propriada eozinofil varlığı ortaya çıkabilecek ÜK'ya ait inflamatuvar özelliklerdir. Bu özelliklerin hiçbirisi ÜK'ya spesifik olmamakla birlikte, iki veya daha fazlasının varlığı ÜK için oldukça yüksek ihtimale işaret etmektedir. Bazal plazmositozis, mukozası iyileşmiş iyi kontrollü olduğu düşünülen hastalarda, relaps açısından bir prediktör olarak değerlendirilmektedir (Jenkins 1997, Nikolaus 2007).

İnflamasyon sıklıkla rektumu tutmaktadır ve proksimale doğru süreklilik arz edecek şekilde devam eder. Tutulan ve tutulmayan mukoza arasında keskin bir patern ile sonlanır. İlk atakta, hastaların %30-50'sinde ÜK rektuma veya sigmoid kolona, %20-30'unda sol

kolona yayılmış durumdadır ve %20'sinde splenik fleksuranın proksimalini ve çekumu etkileyecek şekilde pankolit şeklindedir. Daha nadir olarak, bazı hastalarda apendiks girişinde kolonun geri kalan kısmındaki inflamasyon ile devamlılık göstermeyecek şekilde fokal inflamasyon (çekal yama) mevcut olabilir. İleal inflamasyon (backwash ileitis), aktif sağ taraflı koliti olan hastalarda nadiren tespit edilebilir. Crohn hastalığına bağlı ileit tablosunda gözlenen yamasal tutulumun aksine, tipik olarak diffüz bir tutulum izlenir. Ancak, sistemik tedavi (steroid) alan ÜK hastalarında da yamasal ileal inflamasyon görülebilir (Kim 1999, Rubin 2019).

Ayırıcı tanıda; Crohn hastalığı, enfeksiyöz kolitler, radyasyon koliti, diversiyon koliti (cerrahi eksizyon sonrası), soliter rektal ülser sendromu, graft versus host hastalığı, divertiküler kolit, ilaç ilişkili kolit (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, retinoik asit, mikofenolat ve altın) ve yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında ortaya çıkan kolit tablosu düşünülmelidir (Kim 1999, Rubin 2019).

2.4. Crohn Hastalığı

2.4.1. Klinik Bulgular

Crohn hastalığı olan hastaların tanıdan yıllardan önce semptomları başlayabilir veya akut bir şekilde prezante olabilirler (Burgmann 2006). Hastalığın kardinal semptomları; karın ağrısı, ishal (kanlı veya kansız), yorgunluk ve kilo kaybıdır (Lichtenstein 2018).

Hastalık yerleşiminden bağımsız olarak kramp şeklinde karın ağrısı CH'nin yaygın bir bulgusudur. Distal ileuma sınırlı hastalığı olanlar sağ alt kadran ağrısı ile prezante olur. Hastalığın inflamatuvar süreci transmural ilerlediği için fibrotik striktürler gelişir. Bu striktürler sıklıkla tekrarlayan karın ağrısı ataklarına ve ince barsak obstrüksiyonuna sebep olur. Daha nadiren ise kolonik obstrüksiyon gelişebilir. Bazı hastalarda, lümenin daralıp karın ağrısı ve obstrüksiyonun ilk belirtileri (barsak hareketlerinde azalma) ortaya çıkana kadar hiçbir semptom izlenmeyebilir (Lichtenstein 2018).

İshal yaygın bir prezantasyon şeklidir, ancak barsak semptomları zaman içerisinde dalgalanma gösterir. Masif kanamanın olmadığı, aralıklı ancak persistan ishale eşlik eden İBH'nin diğer bulguları (cilt, göz veya eklem bulguları) CH tanısını düşündürür. Crohn hastalığı ile ilişkili ishalin birçok sebebi vardır; inflame barsak nedeniyle aşırı sıvı sekresyonu ve bozulmuş sıvı emilimi, inflame terminal ileum nedeniyle safra tuzu emilim

bozukluğu, safra tuzlarının kaybı ile ilişkili steatore ve enteroenterik fistüller sonucu emilim yüzeyinin bypass edilmesi. Gaita içeriğinde sıklıkla mikroskopik kanama tespit edilir. Kolonik tutulumu olan hastalarda ise masif kanlı ishal gelişebilir (Lichtenstein 2018).

Yorgunluk, Crohn hastalarında sık karşılaşılan bir semptomdur. Kilo kaybı, genellikle azalmış oral alım ile ilişkilidir. Zira, obstruktif barsak segmenti olan hastalar yemek yemediklerinde daha iyi hissederler. Emilim bozukluğu sonucu da kilo kaybı gelişebilmektedir. Ateş nadiren izlenir ve inflamatuvar süreç ile ilişkili olabileceği gibi, intestinal perforasyon sonucu gelişen intra-abdominal abse ile de ilişkili olabilir (Lichtenstein 2018).

Transmural barsak inflamasyonu, fistül ve flegmon oluşumu ile sonuçlanabilecek sinüs yollarının gelişmesine sebep olabilmektedir. Sinüs yollarının serozayı penetre etmesi sonucu fistül oluşur. Barsak duvarının penetrasyonu, sıklıkla yavaş bir süreç şeklindedir (indolent) ve akut başlangıçlı bir karın ağrısına sebep olmaz. Fistül, epitel döşeli iki organ arasındaki bağlantıyı tarif eder ve barsak ile mesane, deri, barsak veya vajina arasında gelişebilir. Tutulan bölgeye göre klinik bulgular ortaya çıkar. Örneğin, enteroenterik fistüller asemptomatik olabileceği gibi palpabl kitle şeklinde de prezante olabilir. Bütün sinüs yolları fistül gelişmesi ile sonuçlanmaz ve flegmon (etrafı duvar ile çevrili, bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmediği inflamatuvar kitle) şeklinde de prezante olabilir ve fizik muayene ile palpe edilebilir. Crohn hastalığı seyrinde hastaların %40'ına yakınında perianal hastalık ile ilgili semptom ve belirtiler ortaya çıkabilir. Perianal fistülü olanlarda, perianal ağrı ve akıntı, perianal apsesi olanlarda ise perianal ağrı, ateş ve pürülan akıntı gelişebilir (Lichtenstein 2018).

Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerindeki tutulumlara sekonder klinik bulgular daha nadir de olsa ortaya çıkabilir. Örneğin, oral tutulumla bağlı aftöz ülser veya ağrı, özofageal tutulumla bağlı odinofaji veya disfaji, gastroduodenal tutulumla bağlı üst karın ağrısı, bulantı ve/veya post-prandiyal kusma gelişebilir (Sands 2004).

İnce barsak tutulumu ve safra tuzu emilim bozukluğu olan hastalarda gelişen sulu ishal ve steatore sonucu protein kalori malnütrisyonu, hipokalsemi, vitamin eksikleri ve metabolik kemik hastalığı gelişebilir (Lichtenstein 2018).

Fizik muayene normal olabilir veya kilo kaybı gibi non-spesifik belirtiler izlenebilir. Daha spesifik bulgu olarak; cilt katlantısı (skin tag), sinüs yolağı, abdominal hassasiyet veya palpabl abdominal kitle ortaya çıkabilir (Lichtenstein 2018).

2.4.2. Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme

Crohn hastalığından şüphelenilen olgularda tanısal değerlendirmede amaç, semptomların diğer sebeplerinin dışlanması, CH'nin tanısının konması ve hastalık şiddetinin belirlenmesidir. Hastalık ile uyumlu klinik bulgular, semptomlar (sağ alt kadranda ağrısı, kronik intermittan ishal, yorgunluk ve kilo kaybı vb.) ve laboratuvar bulguların (anemi, vitamin B12 ve D eksikliği vb.) olduğu hastalarda CH tanısı düşünülmelidir (Lichtenstein 2018).

Tanı, klinik olarak uyumlu hastalarda radyolojik, endoskopik ve histolojik bulgular (gastrointestinal sistem lümeninde segmental ve transmural inflamasyon) ile konur. Laboratuvar değerlendirme, hastalık şiddetini ve komplikasyonları ortaya koymada yardımcıdır, tanı için mutlak gerekli değildir. Şüphelenilen olgularda, laboratuvar testleri, ince barsağın görüntülenmesi (MR enterografi) ve terminal ileum görüntülediği ve mukozal biyopsilerin alındığı kolonoskopi tanısal yöntemleri ile değerlendirmeye başlanır (Lichtenstein 2018).

Tek başına CH tanısı koyacak bir laboratuvar bulgusu yoktur. Kan testlerinden; tam kan sayımı, elektrolitler, renal fonksiyonlar, karaciğer testleri, glukoz, serum demir, vitamin D ve B12 düzeyleri ve CRP bakılmalıdır (Menees 2015). Gaita tetkiklerinde, kültür, ova ve parazit bakışı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı olanlarda C. Difficile toksini çalışılmalıdır (Lichtenstein 2018). Gaitada bakılan inflamatuvar belirteçlerden kalprotektin ve laktoferrin CH tanısında rutin olarak kullanılmaz, ancak intestinal inflamasyonu gösterdiği için fonksiyonel barsak hastalığı ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (Sipponen 2013).

Terminal ileumun görüntülediği ve mukozal biyopsilerin alındığı kolonoskopide, normal görünen mukoza etrafında fokal ülserasyonlar ve nodüler mukozal değişiklikler sonucu kaldırım taşı görünümü izlenebilir. Normal görünen barsak segmentleri arasında atlayarak tutulum gösteren geniş hastalıklı alanlar tipik görünümüdür. Psödopolipler de izlenebilir. Crohn hastalarında, rektal mukoza sıklıkla normal görünümündedir. Kolonoskopi esnasında, normal görünümde olsa bile histolojik olarak inflamasyon değerlendirmesi için,

sağ ve sol kolon ile rektumdan biyopsiler alınmalıdır. Histolojik olarak, fokal ülserasyon, akut ve kronik inflamasyon tespit edilebilir. Bu bulgular tanısal olmaktan ziyade destekleyicidir. Hastaların yaklaşık %30'unda granüloma tespit edilebilir. Bu bulgu, tanı için gerekli değildir, ancak destekleyici bir histolojik bulgu olarak değerlendirilmelidir (Lichtenstein 2018).

Üst GIS semptomları (dispepsi, erken doyma, bulantı ve kusma) olan hastalarda, üst GIS endoskopi ile mide ve ince barsak biyopsisi uygulanır. Endoskopik olarak, özefagusda ülserasyon, gastrik inflamasyon ve duodenal ülser tespit edilebilir. Video kapsül endoskopi, ince barsağın radyasyon olmadan görüntülenmesine imkan sağlar. Ancak, striktür şüphesi olan olgularda lümeni geçemeyebileceği için uygulanmamalıdır (Lichtenstein 2018).

Endoskopik yöntemler ile ince barsağın büyük kısmı görüntülenemediği için, tanısal değerlendirme ve hastalığın yayılımını ortaya koymada radyolojik görüntülemeler kullanılmaktadır. Bu amaçla, MR enterografi radyasyon yaymadığı ve BT ile benzer tanısal değere sahip olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nötral kontrast madde ile uygulanan MR enterografi barsak inflamasyonu, komplikasyonlar ve hastalık yayılımını ortaya koyar. İnce barsak inflamasyonu varlığında, barsak duvarında artmış kontrast tutulumu, duvar kalınlaşması, hiperintensite ve mukozal lezyonlar (ülser gibi) görülebilir. Crohn hastalığına bağlı inflamasyonun gösterilmesinde, MR enterografinin duyarlılığı %90'ın üstündedir (Masselli 2008, Church 2015).

Ayrıncı tanıda, enfeksiyöz kolit, ÜK, divertiküler kolit, çölyak hastalığı, iritabl barsak sendromu ve laktoz intoleransı düşünülmelidir (Melmed 2007, Lichtenstein 2018).

2.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Ekstra-intestinal Bulguları

Ülseratif kolit primer olarak barsakları tutmasına rağmen diğer organ sistemlerinde de bulguların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. İlk başvuruda hastaların %10'undan azında ekstra-intestinal bulgular olmasına rağmen, hastaların %25'inde hayatları boyunca bu bulgular gelişmektedir. Primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit hariç olmak üzere, ekstra-intestinal bulgular kolitin klinik gidişatı ile korelasyon gösterir (Monsen 1990). Crohn hastalığında ise genel olarak ekstra-intestinal bulgular, inflamatuvar hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir (Peyrin-Biroulet 2011). Ülseratif kolit ve CH'de sık ve nadir görülen ekstra-intestinal bulgular tablo 2.1'de özetlenmiştir (Das 1999).

Tablo 2.1. İnflamatuvar barsak hastalıklarında izlenebilen ekstra-intestinal bulgular

Yaygın bulgular	
Kas-iskelet	Artrit – Kolitik tip, ankilozan spondilit, sakroileit gibi izole eklem tutulumu
	Hipertrofik osteoartropati – Clubbing, periostit, metastatik Crohn hastalığı
	Diğer – Osteoporoz, aseptik nekroz, polimiyozit, osteomalazi
Deri ve ağız	Reaktif lezyonlar – Eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, aftöz ülser, vezikülopüstüler erüpsiyon, kutanöz vaskülit, nötrofilik dermatoz, metastatik Crohn hastalığı, epidermolizis bullosa acquisita
	Spesifik lezyonlar – Fissür ve fistül, oral Crohn hastalığı, ilaç döküntüsü
	Nutrisyonel eksiklikler – Akrodermatitis enteropatika (çinko), purpura (vitamin C ve K), glossit (vitamin B), saç dökülmesi ve kırılğan tırnak
	İlişkili hastalıklar – Vitiligo, psöriazis, amiloidozis, epidermolizis bullosa acquisita
Hepatobilyer	Spesifik komplikasyonlar – Primer sklerozan kolanjit ve safra kanalı karsinomu, kolelitiazis
	İlişkili inflamasyon – Otoimmün kronik aktif hepatit, perikolanjit, portal fibrozis ve siroz, Crohn hastalığında granüloma
	Metabolik – Yağlı karaciğer, ileal Crohn hastalığı ilişkili safra taşı
Göz	Üveit, iritis, episklerit, skleromalazi, korneal ülser, retinal vasküler hastalık, retrobulbar nörit, Crohn keratopatisi
Metabolik	Çocuk ve adolesanlarda büyüme geriliği, gecikmiş cinsel gelişim
Daha nadir bulgular	
Kan ve damarlar	Demir, folat veya vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi, otoimmün hemolitik anemi, kronik hastalık anemisi, trombositopenik purpura, lökositoz ve trombositoz, tromboflebit ve tromboembolizm, arterit, arterial oklüzyon, poliarteritis nodoza, Takayasu arteriti, kutanöz vaskülit, antikardiolipin antikoru, hiposplenizm
Renal ve genitoüriner sistem	İleal hastalıkta üriner oksalat taşları, üreter veya mesaneyi tutacak şekilde Crohn hastalığının lokal yayılması, amiloidoz, ilaç ilişkili nefrotoksisite
	Bazı enzimlerin (beta N-asetil-D-glukozaminidaz gibi) artmış üriner atılımına bağlı renal tübüler hasar
Nörolojik	Hastaların yaklaşık %3'ünde iyatrojenik olmayan periferik nöropati, miyelopati, vestibüler disfonksiyon, psödötümör serebri, miyasteni gravis ve serebrovasküler hastalık
Havayolu ve akciğer parankimi	Pulmoner fibrozis, vaskülit, bronşit, nekrobiotik nodül, akut laringotrakeit, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz. Klinik semptom olmadan anormal pulmoner fonksiyon testleri (olguların yaklaşık %50'sinde)
Kardiyak	Perikardit, miyokardit, endokardit ve kalp bloğu – ÜK'da Crohn hastalığından daha sık
	Sulfasalazin tedavisine bağlı perikardit
Pankreas	Akut pankreatit – Crohn hastalığında daha sık
Otoimmün	İlaç ilişkili lupus ve anti-TNF alfa tedavisine sekonder otoimmün hastalıklar
	Pozitif ANA, anti-dsDNA, lupusun kutanöz ve sistemik bulguları

2.5.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları İlişkili Eklem Bulguları

İnflamatuvar barsak hastalıkları, barsağın enfeksiyöz hastalıkları, çölyak hastalığı, birçok parazit enfeksiyonu, psödomembranöz kolit, Whipple hastalığı ve intestinal bypass cerrahisi sonrası gibi birçok barsak hastalığı ve durumu sonrası artrit tablosu geliştirebilmektedir (Picchianti-Diamanti 2020).

İnflamatuvar barsak hastalığında, kas ve iskelet sistemi tutulumu en sık ortaya çıkan ekstra-intestinal bulgudur. Genel olarak, İBH hastalarında artrit sıklığı %6-46 aralığında bildirilmiştir (Atzeni 2014). Karreman ve arkadaşları tarafından 2016 yılında bildirilen ve spesifik olarak eklem tutulumunun değerlendirildiği bir meta-analizde 71 çalışmanın verileri incelenmiş ve periferik artropati sıklığı %13, sakroileit sıklığı %10 ve AS sıklığı ise %3 olarak bulunmuştur (Karreman 2017).

Eklem ve GIS arasında ilişki olduğu ilk defa 1922 yılında Smith tarafından, bir hastada kolektomi sonrası artrit bulgularının gerilemesi ile tariflenmiştir (Picchianti-Diamanti 2020). Eklem ve GIS'de eş zamanlı inflamasyon gelişmesi ile ilgili birçok mekanizma tanımlanmıştır, ancak kesin patogenetik yollar tam olarak bilinmemektedir. İleri sürülen mekanizmalar arasında GIS bariyerinin bozulması ilk ve primer süreç olarak ifade edilmektedir. Ortak genetik ve çevresel faktörlerin barsaklar ve eklem gibi farklı organlarda inflamatuvar sürece sebep olması alternatif iddialar arasında öne çıkmaktadır. Ek olarak, parazitik romatizmal hastalıklarda olduğu gibi patojenlerin translokasyonunun da rolü olabilir. Yersinia reaktif artritinde olduğu gibi kanda dolaşan mikrobiyal elemanların da etkisinin olabileceği düşünülmektedir. İnsan lökosit antijeni (HLA) ve non-HLA genleri, farklı artiküler tutulum fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, spondilit/sakroileit olgularında HLA-B27 sıklığı artmıştır. İntestinal bypass cerrahisi sonrası gelişen artrit tablosunda GIS mikroorganizmalarına karşı oluşan immün cevabın içerisindeki dolaşan immün komplekslerin rolü olduğu iddia edilmektedir (Said-Nahal 2000, Gracey 2019). İntegrin çalışmalarında, GIS immün hücrelerinin karakteristik trafik konsepti tanımlanmıştır. Buna göre, mukoza ilişkili T hücreler AS hastalarının sinoviyal sıvılarında tespit edilmiştir (Gracey 2016). Alfa4-beta7 integrin gibi integrinlerin GIS ve eklem dokusu arasındaki lenfosit trafiğinde rol aldığı düşünülmektedir. Ankilozan spondilit hastalarının eklemelerinde integrin ekspresyon eden T hücrelerin arttığı gösterilmiştir (Qaiyum 2019). Ayrıca, spondiloartropati hastalarının büyük kısmında klinik olarak aşikar olandan

çok daha fazla oranda subklinik GIS inflamasyonu olması, İBH ve spondiloartropati arasında daha yakın bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (Van Praet 2013).

İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit, primer aksiyel tutulum (spondilit ve sakroileit), periferik eklem tutulumu veya her ikisinin birlikte tutulumu şeklinde bulgu verebilir. Periferik artrit, sıklıkla akut ve tekrarlayan paternde (tip I), veya daha az sıklıkla daha ağır alevlenmeler ile seyreden kronik paternde (tip II) olabilir. Entezit ve daha nadiren daktilit tablosu da gelişebilir (Wordsworth 2000).

Periferik artrit değerlendirmesinde tarihsel olarak iki patern tanımlanmıştır. Ancak, romatologlar tarafından bu sınıflandırma yaygın olarak kullanılmamaktadır ve her iki alt tip periferik artropati olarak değerlendirilmektedir (Wordsworth 2000).

Tip I artropatide, periferik artrit akut ve pauciartriküler olma eğilimindedir (altı veya daha az eklemi etkiler). Tipik olarak, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar, kendi kendini sınırlar ve erozyon bırakmaz. Diz, en sık tutulan eklemdir. Tip I artropati, inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastaların yaklaşık %5'ini etkiler. Eklem semptomları İBH semptomlarının başlamasından önce ortaya çıkabilir ve bu artrit formu genellikle barsak hastalığının alevlenmeleri ile ilişkilidir (Wordsworth 2000).

Tip II artropatide, hastalar poliartiküler hastalığa sahiptir, metakarpofalangeal eklemler özellikle tutulur. Etkilenen hastaların yaklaşık yarısında gezici artrit tablosu mevcuttur. Aktif sinovit aylarca sürebilir ve erozyon bırakmaz. Alevlenme ve remisyon epizodları yıllarca sürebilir. Tip II artropati İBH hastalarının %3-4'ünü etkiler. Eklem tutulumu nadiren İBH'dan önce başlar ve tipik olarak eklem semptomları barsak hastalığı aktivitesi ile paralellik göstermez (Wordsworth 2000).

Spondilit ve/veya sakroileiti olan hastalar sıklıkla inflamatuvar bel ağrısının karakteristik semptomlarını tarifler. Bel ve kalça bölgesinde sabahları veya dinlenme sonrası uzun süren tutukluk semptomu gastroenterolog veya dahiliye hekimleri açısından uyarıcı olmalıdır. Bel şikayetleri, genel olarak İBH aktivitesi ile ilişkisizdir. Aksiyel tutulum yavaş seyirlidir, İBH tanısı konulmadan yıllar önce ortaya çıkabilir. Ankilozan spondilit, İBH hastalarının yaklaşık %10'unda görülür ve Crohn hastalığında, ÜK'dan daha yaygındır. Sakroileit simetrik, ÜK ve Crohn hastalarında eşit olarak görülür. Sıklıkla asemptomatiktir, barsak aktivitesi ile ilişkili değildir ve her zaman AS'ye ilerlemez (Wordsworth 2000).

Laboratuvar incelemede, tam kan sayımı, ESH ve CRP sıklıkla barsak hastalığı aktivitesini yansıtır ve artrit veya spondilit değerlendirmesine kısıtlı katkı sunar. Ancak, barsak hastalığı hafif seyirli olmasına rağmen yüksek CRP düzeyleri aksiyel tutulum açısından objektif bir parametre olarak değerlendirilebilir ve daha yoğun tedavi gereken hastaların seçiminde yardımcı olabilir. Kronik hastalık anemisi her iki dokuda devam eden subklinik inflamasyonun habercisi olabilir (Wordsworth 2000).

İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili aksiyel artritli olan hastaların %50-75'inde HLA-B27 tespit edilmektedir. Tip I periferel artropatide HLA-B27, B35 ve DRB1*0103 sıklığı, Tip II periferel artropatide ise HLA-B44 sıklığı artmış bildirilmiştir. İnsan lökosit antijenlerinin gösterilmesi daha ziyade patogenez ile ilgilidir ve hastalık tedavi seçiminde HLA'nın rolü yoktur (Wordsworth 2000).

Sinoviyal sıvı incelemesinde tipik olarak, baskın olarak polimorfonükleer lökositler olmak üzere mikrolitrede 5,000-12,000 adet beyaz küre hücreleri izlenir. Sinoviyal membran biyopsisinde, sinoviyal hücre çoğalması, artmış vaskülarite ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi non-spesifik bulgular mevcuttur (Atzeni 2014).

Aksiyel tutulumu olan hastaların radyolojik değerlendirmesinde, AS ve sakroileitin tipik bulguları izlenir. Periferel eklemlerin direkt grafisinde, yumuşak doku şişliği, juksta-artiküler osteoporoz, hafif periozitet ve efüzyon tespit edilebilir. Asemptomatik İBH hastalarında bile radyografi ile sıklıkla anormal bulgular izlenir (McEniff 1995). Özellikle sakroiliak eklemlerin hastalığın erken dönemlerinde radyolojik olarak değerlendirilmesi problemlili bir konudur. Klinik bulguların olmadığı anormal radyolojiye sahip hastalar, spondilit gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmez (van Tubergen 2003).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bir hastada, eklem ağrısı, tutukluk veya inflamatuvar bel ağrısı semptomları gelişirse İBH ilişkili artrit tablosundan şüphelenilmelidir. Tek eklem veya birkaç eklem tutulumu olan hastalarda septik artrit tutulumunu ekarte etmek için eklem aspirasyonu yapmak gerekir. Bu hastalar, anti-inflamatuvar ve immünsüpresif tedavi aldıkları için atipik bir şekilde prezante olabilir (Atzeni 2014).

Tanısal değerlendirmede, fizik muayene ile eklemlerde hassasiyet veya şişlik araştırılmalıdır. Ayrıca, İBH'nın ekstra-intestinal bulgularından eritema nodozum gibi

bulgularında izlenebilir. Laboratuvar incelemede, lökositöz ve anemi açısından tam kan sayımı, ESH ve CRP değerlendirilmelidir (Atzeni 2014).

Eklem ağrısı olan İBH hastalarında ayırıcı tanı listesi oldukça geniştir. İnflamatuvar barsak hastalığı, İBH ilişkili artrit dışında birçok farklı eklem hastalığı ile de ilişkili olabilir. Örneğin, bu hastalarda enfeksiyöz artrit, eritema nodozum (özellikle periartiküler yerleşimli olanlarda artrit ile ayırmak zor olabilir), osteonekroz (steroid kullanımına sekonder avasküler nekroz gelişebilir) ve hipertrofik osteoartropati (Crohn hastalarında daha sık izlenir) gelişebilir. Bununla birlikte hem eklem hem de barsak tutulumu ile seyreden reaktif artrit, Whipple hastalığı, Behçet sendromu, çölyak hastalığı, intestinal bypass artrit, parazitik romatizma ve psödomembranöz kolit gibi hastalıklarda ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Atzeni 2014).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.06.2020 tarih ve 2020/2617 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı.

Çalışmaya, Ocak 2014 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Romatoloji Kliniği ve Polikliniği'nde takip edilen İBH tanılı 18 yaşından büyük, her iki cinsiyetten hastalar dahil edildi.

Retrospektif olarak, dosya arşivlerinden İBH tanısı ile takipli hastaların eklem tutulumları değerlendirildi. Eklem tutulumu açısından, tutulumun sıklığı, tipi ve bölgesi kayıt altına alındı. Eklem tutulumu değerlendirmesinde romatoloji kayıtları ve radyoloji raporları esas alındı. Periferik eklem tutulumu; tip I (pauciartiküler), tip II (poliartiküler) ve tip III (aksiyel eklem tutulumu ve periferik eklem tutulumunun birlikte olması) şeklinde sınıflandırıldı. Ankilozan spondiliti ya da izole sakroileiti olan hastalar aksiyel tutulum olarak değerlendirildi. Ek olarak, romatoid artrit (RA), üveit, osteoporoz ve psöriazis varlığı ile romatoloji başvurusu olup olmadığı incelendi. Ankilozan spondilit, RA, üveit, osteoporoz ve psöriazis tanıları için romatoloji kayıtları bir romatolog tarafından değerlendirildi. İzole sakroileit varlığı için ise hastane otomasyon sistemine kayıtlı başka bir sebeple çekilen BT ve MRG raporları kullanıldı.

Ülseratif kolit hastalarının sistemde kayıtlı kolonoskopilerinden endoskopik aktivite indeksleri ve tutulum yerleri, Crohn hastalarının ise fistül varlığı ve tutulum yerleri kaydedildi. Ayrıca, hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, kolonoskopi tarihlerine en yakın hemogram, ESH ve CRP gibi laboratuvar bulguları kayıt altına alındı.

Eklem tutulumu varlığı ve tipi ile hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı. Tüm bu değerlendirmeler için, hastanemizde İBH tanısı ile takipli hastaların aktivasyon ve izlemi için rutin istenen hemogram, biyokimya, abdominal BT, MRG ve direk grafi tetkikleri ile hasta dosyaları kullanıldı.

3.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım

göstermeyen sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız gruplar arası normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılması için Independent Samples t test, normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-Square ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya İBH tanısı ile takip edilen toplam 290 hasta (189 ÜK, 101 CH) dahil edildi. Hastaların 120'si (%41.4) kadın, 170'i (%58.6) erkekti (E/K: 1.4) ve yaş değeri ortalama 45.1 ± 14.5 olarak hesaplandı. Hastalık süresi ortalama 8.2 ± 5.5 yıl bulundu.

Hastaların 29'unda (%10) AS, 2'sinde (%0.7) RA, 13'ünde (%4.5) izole sakroileit, 5'inde (%1.7) psöriazis, 20'sinde (%6.9) periferik artropati (tip I, n=12; tip II, n=4, tip III, n=4) ve 2'sinde (%0.7) üveit tanısı ve/veya bulgusu mevcuttu. Hastaların 89'unda (%30.7) romatoloji başvuru kaydı tespit edildi (tablo 4.1). Ankilozan spondilit tespit edilen hastalarda AS hastalık süresi 6 (0.1-30) yıl, RA tespit edilen hastalarda RA hastalık süresi 15.5 (10-21) yıl olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik bulguları

Parametre	n/%, mean±SD
Cinsiyet (K/E)	120/170
Yaş (yıl)	45.1±14.5
Hastalık	
<i>Ülseratif kolit</i>	189/% 65.1
<i>Crohn hastalığı</i>	101/% 34.9
Hastalık süresi	8.2±5.5
Periferik artropati	20/% 6.9
Aksiyel tutulum	42/% 14.5
Ankilozan spondilit	29/% 10
İzole sakroileit	13/% 4.5
Romatoid artrit	2/% 0.7
Üveit	2/% 0.7
Psöriazis	5/% 1.7
Osteoporoz	9/% 3.1
Romatoloji başvuru	89/% 30.7

Radyolojik incelemelerinde periferal artropatisi olan 1 (%5), izole sakroileiti olan 4 (%30.7) hastanın romatoloji başvurusu olmadığı tespit edildi.

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde Hgb değeri ortalama 12.6 ± 2.2 g/dl, ESH değeri 23.8 ± 19.1 mm/h ve CRP değeri 16.8 ± 20.3 mg/dl olarak hesaplandı (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar bulguları

Parametre	Mean±SD
Hgb (g/dl)	12.6±2.2
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8±2.4
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	5.1±2
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2±0.7
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	327965±111161
ESH (mm/h)	23.8±19.1
CRP (mg/dl)	16.8±20.3

4.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tipine Göre Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastalar, ÜK ve Crohn hastalığı şeklinde iki gruba ayrıldı ve grupların verileri karşılaştırıldı. Ülseratif kolit hastalarının 78'i (%41.3) kadın, Crohn hastaların ise 42'si (%41.6) kadındı ($p=0.959$). Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yok iken, ÜK hastalarının yaş ve hastalık süresi değeri daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.010$ ve $p=0.017$) (tablo 4.3).

İki grup arasında periferal artropati, RA, üveit, psöriazis ve osteoporoz sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Aksiyel tutulum ve AS sıklığı Crohn hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.003$ ve $p=0.044$). İzole sakroileit oranı Crohn hastalarında daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%7.9'a karşın %2.6, $p=0.069$) (tablo 4.3).

İki grubun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, ÜK hastalarının lenfosit değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.046$). Diğer laboratuvar parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Ülseratif kolit (n=189) n/%, mean±SD	Crohn hastalığı (n=101) n/%, mean±SD	p
Cinsiyet (K/E)	78/111	42/59	0.959
Yaş (yıl)	46.7±14.6	42.1±13.8	0.010
Hastalık süresi	8.7±5.9	7.2±4.6	0.017
Periferel artropati	12/%6.3	8/%7.9	0.615
Tip I	8/%4.2	4/%4	0.589
Tip II	1/%0.5	3/%3	0.123
Tip III	3/%1.6	1/%1	0.566
Aksiyel tutulum	19/%10.1	23/%22.8	0.003
Ankilozan spondilit	14/%7.4	15/%14.9	0.044
İzole sakroileit	5/%2.6	8/%7.9	0.069
Romatoid artrit	2/%1.1	0/%0	0.424
Üveit	1/%0.5	1/%1	0.576
Psöriazis	3/%1.6	2/%2	0.807
Osteoporoz	7/%3.7	2/%2	0.503
Romatoloji başvuru	54/%28.6	35/%34.7	0.285
Hgb (g/dl)	12.6±2.3	12.5±2.1	0.714
WBC (10 ³ /mm ³)	8.1±2.5	7.9±2.2	0.736
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	5.1±2.1	5.2±1.7	0.528
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2.1±0.7	1.8±0.7	0.046
Trombosit (10 ³ /mm ³)	321391±110113	340267±112614	0.169
ESH (mm/h)	23.7±19.8	23.9±18.1	0.919
CRP (mg/dl)	17.2±22.4	16.1±15.6	0.600

4.2.1. Ülseratif Kolit Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi

Ülseratif kolit tanısı ile takip edilen 189 hastanın kolonoskopi raporları incelendiğinde, 66'sında (%34.9) pankolit, 71'inde (%37.6) sol kolit, 42'sinde (%22.2) distal kolit ve 10'unda (%5.3) proktit tutulumları mevcuttu. Hastaların ortalama EAI değeri 7.3±2.2 olarak hesaplandı. Hastaların 12'sinde (%6.3) periferel artropati, 19'unda (%10.1) aksiyel tutulum tespit edildi.

Periferik artropati tespit edilen ve edilmeyen ÜK hastaları arasında, hastalık lokalizasyonu ve EAI değeri açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0.443 ve p=0.085) (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Ülseratif kolit hastalarının periferik artropati varlığına göre karşılaştırılması

Parametre	Periferik artropati (+) (n=12), n/%, mean±SD	Periferik artropati (-) (n=177), n/%, mean±SD	p
Lokalizasyon			0.443
<i>Pankolit</i>	6/%50	60/%33.9	
<i>Sol kolit</i>	5/%41.7	66/%37.3	
<i>Distal kolit</i>	0/%8.3	41/%23.2	
<i>Proktit</i>	0/%0	10/%5.6	
EAI	8.4±0.9	7.2±2.2	0.085

Benzer şekilde, aksiyel tutulum tespit edilen ve edilmeyen ÜK hastaları arasında, hastalık lokalizasyonu ve EAI değeri açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0.121 ve p=0.216) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ülseratif kolit hastalarının aksiyel tutulum varlığına göre karşılaştırılması

Parametre	Aksiyel tutulum (+) (n=19), n/%, mean±SD	Aksiyel tutulum (-) (n=170), n/%, mean±SD	p
Lokalizasyon			0.121
<i>Pankolit</i>	11/%57.9	55/%32.4	
<i>Sol kolit</i>	6/%31.6	65/%38.2	
<i>Distal kolit</i>	2/%10.5	40/%23.5	
<i>Proktit</i>	0/%0	10/%5.9	
EAI	7.9±1.8	7.2±2.2	0.216

Ülseratif kolit hastaları, hastalık lokalizasyonu açısından pankolit olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılıp eklem tutulumları karşılaştırıldı. Pankolit olan ve olmayan ÜK hastaları arasında periferik artropati sıklığı açısından fark yoktu (p=0.348). Ancak, pankolit olan ÜK hastalarında olmayanlara göre aksiyel tutulum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%16.7'ye karşın %6.5, p=0.027) (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Ülseratif kolit hastalarının pankolit varlığına göre eklem tutulumlarının karşılaştırılması

Parametre	Pankolit (+) (n=66), n/%	Pankolit (-) (n=123), n/%	p
Periferel artropati	6/%9.1	6//4.9	0.348
Aksiyel tutulum	11/%16.7	8/%6.5	0.027

4.2.2. Crohn Hastalarının Bulgularının Değerlendirilmesi

Crohn hastalığı tanısı ile takip edilen 101 hastanın kolonoskopi raporları incelendiğinde, 49 (%48.5) kişide ileum, 43 (%42.6) kişide ileokolon, 8 (%7.9) kişide kolon ve 1 (%1) kişide perianal tutulumu tespit edildi. Hastaların 19'unda (%18.8) fistül mevcuttu. Hastaların 8'inde (%7.9) periferel artropati, 23'ünde (%22.8) aksiyel tutulum tespit edildi.

Periferel artropati tespit edilen ve edilmeyen Crohn hastaları arasında, hastalık lokalizasyonu ve fistül varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0.615 ve p=0.534) (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Crohn hastalarının periferel artropati varlığına göre karşılaştırılması

Parametre	Periferel artropati (+) (n=8), n/%	Periferel artropati (-) (n=93), n/%	p
Lokalizasyon			0.615
<i>İleum</i>	3/%37.5	46/%49.5	
<i>İleokolon</i>	5/%62.5	38/%40.9	
<i>Kolon</i>	0/%0	8/%8.6	
<i>Perianal</i>	0/%0	1/%1.1	
Fistül (+)	1/%12.5	18/%19.4	0.534

Benzer şekilde, aksiyel tutulum tespit edilen ve edilmeyen Crohn hastaları arasında, hastalık lokalizasyonu ve fistül varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0.808 ve p=0.556) (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Crohn hastalarının aksiyel tutulum varlığına göre karşılaştırılması

Parametre	Aksiyel tutulum (+) (n=23), n/%	Aksiyel tutulum (-) (n=78), n/%	p
Lokalizasyon			0.808
<i>İleum</i>	11/%47.8	38/%48.7	
<i>İleokolon</i>	11/%47.8	38/%41	
<i>Kolon</i>	1/%4.3	8/%9	
<i>Perianal</i>	0/%0	1/%1.3	
Fistül (+)	4/%17.4	15/%19.2	0.556

4.3. Çalışma Grubunun Eklem Tutulum Yerlerine Göre Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalar periferel artropati olanlar (n=20) ve olmayanlar (n=270) şeklinde iki gruba ayrılıp verileri karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, ortalama yaş ve hastalık süresi değeri, İBH alt tipi, aksiyel tutulum, AS, RA, üveit, psöriazis ve osteoporoz sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Periferel artropatisi olan hastalarda olmayanlara göre izole sakroileit ve romatoloji başvurusu sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.052 ve p<0.001) (tablo 4.9).

İki grubun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, periferel artropatisi olan hastalarda ESH, CRP ve nötrofil değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.007, p=0.010 ve p=0.038) (tablo 4.9).

Tablo 4.9. Periferel artropatisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Periferel artropati (+) (n=20) n/%, mean±SD	Periferel artropati (-) (n=270) n/%, mean±SD	p
Cinsiyet (K/E)	9/11	111/159	0.733
Yaş (yıl)	48.2±14.2	44.9±14.5	0.333
Hastalık (ÜK/CH)	12/8	177/93	0.615
Hastalık süresi	10.4±7.1	8±5.4	0.162
Aksiyel tutulum	5%11.9	37/%13.7	0.184
Ankilozan spondilit	2/%10	27/%10	0.678
İzole sakroileit	3/%15	10/%3.7	0.052
Romatoid artrit	0%0	2/%0.7	0.867
Üveit	0/%0	2/%0.7	0.867
Psöriazis	0/%0	5/%1.9	0.698
Osteoporoz	1/%5	8/%3	0.479
Romatoloji başvuru	19/%95	70/%25.9	<0.001
Hgb (g/dl)	12.1±1.6	12.6±2.3	0.271
WBC (10 ³ /mm ³)	9.5±3.7	7.9±2.3	0.072
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	6.4±2.8	5±1.9	0.038
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2±0.9	2±0.7	0.977
Trombosit (10 ³ /mm ³)	367100±126001	325066±109689	0.103
ESH (mm/h)	34.9±22.6	23±18.7	0.007
CRP (mg/dl)	28.1±19.4	16±20.1	0.010

Çalışmaya dahil edilen hastalar aksiyel tutulum olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılıp verileri karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, ortalama yaş ve hastalık süresi, periferel artropati, RA, psöriazis ve osteoporoz sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Aksiyel tutulumu olanlarda olmayanlara göre Crohn hastalığı sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%54.7'ye karşın %31.4, p=0.003). Üveit ve romatoloji başvurusu sıklığı aksiyel tutulumu olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.021 ve p<0.001) (tablo 4.10).

İki grubun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, aksiyel tutulum olan hastalarda Hgb değeri anlamlı düzeyde daha düşük; ESH ve CRP değerleri ise anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.020, p=0.001 ve p=0.009) (tablo 4.10).

Tablo 4.10. Aksiyel tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Aksiyel tutulum (+) (n=42) n/%, mean±SD	Aksiyel tutulum (-) (n=248) n/%, mean±SD	p
Cinsiyet (K/E)	19/23	101/147	0.583
Yaş (yıl)	43.3±14.1	45.4±14.6	0.373
Hastalık (ÜK/CH)	19/23	170/78	0.003
Hastalık süresi	7.2±5.9	8.3±5.4	0.214
Periferel artropati	5%/11.9	15%/6	0.184
Romatoid artrit	0%/0	2%/0.8	0.731
Üveit	2%/4.8	0%/0	0.021
Psöriazis	0%/0	5%/2	0.455
Osteoporoz	2%/4.8	7%/2.8	0.623
Romatoloji başvuru	37%/88.1	52%/21	<0.001
Hgb (g/dl)	11.8±2.3	12.7±2.2	0.020
WBC ($10^3/mm^3$)	8.5±2.6	7.9±2.4	0.142
Nötrofil ($10^3/mm^3$)	5.6±2.5	5±1.9	0.116
Lenfosit ($10^3/mm^3$)	1.9±0.8	2±0.7	0.812
Trombosit ($10^3/mm^3$)	357619±105448	322943±111523	0.061
ESH (mm/h)	33.2±22.3	22.2±18.1	0.001
CRP (mg/dl)	24.4±18.6	15.5±20.3	0.009

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarda eklem tutulumu sıklığını ve tipini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastaların %10'unda AS, %4.5'inde izole sakroileit ve %6.9'unda periferel artropati tespit edildi. Radyolojik incelemelerinde izole sakroileiti olan hastaların yaklaşık %30'unda, periferel artropatisi olan hastaların ise %5 romatoloji başvurusu olmadığı görüldü. Periferel artropatisi olan hastalarda olmayanlara göre izole sakroileit sıklığı daha yüksek iken, AS sıklığı açısından fark bulunmadı. Hem periferel artropatisi olan hem de aksiyel tutulumu olan hastalarda beklenildiği üzere inflamatuvar belirteçlerden olan ESH ve CRP değerleri daha yüksek bulundu. Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında periferel artropati sıklığı açısından fark bulunmazken, Crohn hastalarında AS ve aksiyel tutulum sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Pankolit tutulumu olan ÜK hastalarında olmayanlara göre aksiyel tutulum oranı daha yüksek bulundu.

İskelet ve kas sistemi semptomları (artiküler, peri-artiküler ve kas tutulumu, osteoporoz ve ilişkili kırıklar ve fibromiyalji), İBH hastalarında en sık izlenen ekstra-intestinal bulgulardır ve hastaların %6-46'sını etkiler (Atzeni 2014). Eklem tutulumları hastaların yaşam kalitesini bozmanın yanı sıra iş gücü kaybına da sebep olabilir. Tedavisiz bırakıldığında, hem periferik hem de omurgada ciddi eklem deformiteleri gelişebilir. İnflamatuvar barsak hastalarında, eklem tutulumunun erken tespit ve tedavi edilmesi komplikasyonların gelişmesini engelleyecektir (Palm 2005).

İnflamatuvar barsak hastalığında spesifik olarak eklem tutulumunun değerlendirildiği en önemli çalışmalardan biri 2017 yılında Karreman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu meta-analizde 71 çalışmanın verileri incelenmiş ve periferel artropati sıklığı %13, sakroileit sıklığı %10 ve AS sıklığı ise %3 olarak bulunmuş. Bu çalışmada, AS sakroileitin bir alt tipi olarak değerlendirilmiş ve izole sakroileit sıklığı bildirilmemiş. İnflamatuvar barsak hastalığı alt tipi analizinde, Crohn hastalarında AS, sakroileit ve periferel artropati sıklığı daha yüksek bulunmuş. Yazarlar, çalışma sonuçlarının önemli oranda heterojen olduğu yorumunu yapmışlar ve bu heterojeniteyi coğrafik bölge, olgu tanımı ve metodolojik farklılıklar ile ilişkilendirmişlerdir (Karreman 2017). Sonuçlarımızı bu çalışma ile karşılaştırdığımızda, hastalarımızda AS sıklığı daha yüksek, periferel artropati sıklığı ise daha düşük bulundu. Bu çalışma ile benzer şekilde, Crohn hastalarında AS

sıklığı daha yüksek hesaplandı. Meta-analizde izole sakroileit değerlendirmesi yapılmadığı için, bu bulgunun karşılaştırılmasının yanıltıcı olabileceği düşünülmüştür.

Malaty ve arkadaşlarının bildirdiği retrospektif bir çalışmada, 1996-2009 yılları arasında takip edilmiş 626 İBH hastasının verileri incelenmiş. Hastaların %7'sinde periferal artrit, %2.1'inde AS tespit edilmiş. Crohn ve ÜK hastaları arasında periferal artrit ve AS sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamış (Malaty 2017). Sonuçlarımız eklem tutulumu açısından bu çalışma ile benzer olmasına rağmen çalışmamızda Crohn hastalarında AS sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Picchianti-Diamanti ve arkadaşlarının bildirdiği çok merkezli bir çalışmada, hem İBH hem de enteropatik spondiloartriti olan 347 hastanın verileri incelenmiş. Hastaların %53'ünde periferal artropati, %20'sinde aksiyel tutulum ve %27'sinde mikst tip tutulum izlenmiş. Crohn hastalığı (%70) en sık izlenen İBH alt tipi olarak bulunmuş. Aksiyel ve tip 3 artropatisi (aksiyel ve periferal) olan ÜK hastalarında, periferal artropatisi olanlara göre ÜK hastalık aktivitesi daha yüksek bulunmuş. Aksiyel tutulumu olan hastalarda periferal tutulumu olanlara göre erkek cinsiyet oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş (%62'ye karşın %31, $p<0.001$). Aksiyel ve periferal tutulumu olan hastalar arasında ESH ve CRP açısından anlamlı fark bulunmamış (Picchianti-Diamanti 2020). Sonuçlarımızı bu çalışma ile kıyaslamadan önce iki çalışma arasında ciddi metodolojik farklılıklar olduğunu göz önüne almak gerekir. Çalışmamızda en sık izlenen eklem tutulumu bu çalışmadan farklı olarak aksiyel tutulum idi. Hastalık aktivitesi olarak ÜK hastalarında değerlendirdiğimiz EAI açısından aksiyel veya periferal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda, eklem tutulum tipine göre (aksiyel veya periferal) hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Bu çalışmada eklem tutulum tipine göre inflamatuvar belirteçler karşılaştırılmış, bizim çalışmamızda ise eklem tutulumu varlığına göre bu parametreler karşılaştırıldı ve hem aksiyel hem de periferal tutulumu olanlarda olmayanlara göre bu parametreler daha yüksek bulundu.

Ossum ve arkadaşlarının 441 İBH hastasının 20 yıllık takip verilerini değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada, periferal artrit oranı %17.2 olarak bildirilmiş. Çalışma başında ise bu oran %11.9 olarak hesaplanmış. Hastalık aktivitesi ve İBH alt tipi ile İBH ilişkili periferal artrit sıklığı arasında ilişki bulunmazken, kadın hastalarda periferal artrit sıklığı daha fazla bulunmuş (Ossum 2018). Bizim çalışmamızda, periferal artropati oranı (%6.9) bu çalışmaya göre oldukça düşük bulundu ve hastalarımızda cinsiyete göre

farklılık bulunmadı. Çalışmamızda, ÜK hastalarında hastalık aktivitesi için değerlendirilen EAI ile eklem tutulumu arasında ilişki bulunmadı. Pankolit tutulumu olan ve olmayan ÜK hastalarında periferal eklem tutulumu açısından fark izlenmezken, pankoliti olanlarda aksiyel tutulum sıklığı daha yüksek oranda bulundu. Hastalığın daha şiddetli seyrettiği pankolit tutulum olan ÜK hastalarında aksiyel tutulumun daha fazla bulunması nedeniyle, aksiyel tutulum varlığının hastalık şiddetini yansıttığı yorumu yapılabilir.

Ülkemizden 12 merkezin katıldığı ve toplam 877 İBH hastasının (661 ÜK, 216 Crohn) verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde her iki hastalık grubunda erkek hasta oranı daha yüksek bulunmuş (Tozun 2009). Crohn hastalarında, ÜK hastalarına göre AS (% 1.3'e karşın %0.9), sakroileit (%2.3'e karşın %0.6) ve artrit (%11.1'e karşın %5.6) sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda sadece AS sıklığı Crohn hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek iken, diğer eklem tutulumları açısından anlamlı fark yoktu. Hem ÜK hem de Crohn hastalarımızda, AS ve sakroileit sıklığı bu çalışmadan daha yüksekti, ancak Crohn hastalarımızda periferal artropati oranımız daha düşük iken ÜK hastalarımızda bu oran daha yüksek bulundu. Ek olarak, bu çalışmada her iki İBH alt tipinde üveit sıklığı %0.9 bildirilmiş. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da üveit oranı %0.7 olarak tespit edildi ve ÜK ile Crohn hastaları arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca, bu çalışmada, Crohn hastalarında yaklaşık %4 oranında fistül varlığı bildirilmiş. Bizim çalışmamızda ise bu oranın (%18.8) oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Ülkemizden Yüksel ve arkadaşlarının 357 İBH hastası ile bildirdikleri çalışmada spesifik olarak periferal artrit ve ilişkili olan faktörler değerlendirilmiş. Hastaların %18.5'inde (ÜK;%13.5, Crohn;%28.3) periferal artrit tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda, hem hastaların genelinde hem de İBH alt tiplerinde periferal artropati oranı bu çalışmaya göre oldukça düşük bulundu. Periferal artriti olan hastalarda kadın cinsiyet ve Crohn hastalığı oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş (Yüksel 2011). Bizim çalışmamızda, bu iki parametre açısından gruplar arasında fark yoktu. Çalışmamıza benzer şekilde, periferal artriti olan ve olmayan hastalar arasında üveit sıklığı açısından fark bulunmamış. Bu çalışmada, pankoliti olan ÜK hastalarında periferal artrit sıklığı daha fazla bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise, pankoliti olan ve olmayan ÜK hastaların periferal artropati sıklığı açısından fark yok iken, pankoliti olanlarda aksiyel tutulum oranı daha yüksek bulundu.

Ülkemizde gerçekleştirilen, İBH ve eklem tutulumunu inceleyen uluslararası literatürde tespit edebildiğimiz diğer bir çalışmada ise Beslek ve arkadaşları gastroenteroloji kliniğinde takip edilen 122 İBH hastasında (94 ÜK, 28 Crohn) eklem tutulumu ve AS varlığını fizik muayene ve direkt grafi ile değerlendirmiş. Hastaların %15.6'sında periferal artrit, %8.2'sinde AS tespit edilmiş. Hastalık lokalizasyonu ve aktivasyonu ile AS ve artrit varlığı arasında hem ÜK hem de Crohn hastalarında ilişki bulunmamış. Ayrıca, iki grup arasında AS sıklığı açısından fark bulunmamış (Beslek 2009). Sonuçları çalışmamız ile kıyasladığımızda, hastalarımızda periferal artropati oranı daha düşük, AS oranı ise hafif daha yüksekti. Benzer şekilde, hem ÜK hem de Crohn hastaları için hastalık lokalizasyonunu ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, eklem tutulumu ve AS sıklığı açısından fark yoktu.

Chan ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada, 233 Crohn hastası, 83 ÜK hastası ve 108 bel ağrısı ve spondiliti olmayan üroloji hastalarını içeren kontrol grubunun halihazırda çekilmiş olan abdominal BT görüntüleri iki farklı radyolog tarafından değerlendirilmiş ve sakroileit sıklığı sırasıyla %15, %16.9 ve %5.6 bulunmuş. Crohn ve ÜK hastaları arasında sakroileit sıklığı açısından fark bulunmazken, İBH hastalarında kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Ayrıca, sakroileit tespit edilen 49 hastanın sadece 5'inin (%10) romatoloji kliniğine yönlendirildiği tespit edilmiş (Chan 2018). Bizim çalışmamızda, toplam sakroileit sıklığını aksiyel tutulum olan hasta oranı yansıtmaktadır. Zira, AS tanısı olan hastaların tamamının görüntülemesinde sakroileit tablosu mevcuttu. Verilerimizi bu çalışma ile kıyasladığımızda, Crohn hastalarımızda sakroileit sıklığı (%22.8) daha yüksek, ÜK hastalarımızda (%10.1) ise daha düşüktü. Bu çalışmadan farklı olarak, bizim hastalarımızda izole sakroileiti olan hastaların romatoloji kliniğine başvuru oranı %70 bulundu. Ancak, karşılaştırma yaparken iki çalışma arasındaki metodoloji farkını dikkate almak gerekir. Chan ve arkadaşlarının çalışmasında romatolojiye yönlendirilen hasta oranı değerlendirilmişken, biz çalışmamızda hastanemiz bünyesinde romatoloji başvurusu olup olmadığını değerlendirdik.

Katar'dan bildirilen bir çalışmada, 127 İBH hastası (81 ÜK, 46 Crohn) prospektif olarak eklem tutulumu açısından iki romatoloji uzmanı tarafından tıbbi hikaye, fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar yöntemleriyle değerlendirilmiş. Hastaların %8.6'sında periferal artropati, %16.7'sinde izole sakroileit ve %22.2'sinde AS tespit edilmiş. Periferal tutulum açısından ÜK ve Crohn hastaları açısından fark izlenmezken,

çalışmamıza benzer şekilde, Crohn hastalarında aksiyel tutulum oranı ÜK hastalarından daha yüksek bulunmuş (Hammoudeh 2018).

Literatür taramasında görüldüğü üzere, çalışmalar hem metodolojik hem de tanımlamalar açısından heterojenite göstermektedir. Literatür ile sonuçlarımızın daha anlaşılır bir şekilde karşılaştırılabilmesi için güncel çalışmaların eklem tutulum oranları tablo 5.1’de özetlenmiştir.

Tablo 5.1. İBH hastalarında eklem tutulumunun değerlendirildiği çalışmalar ile sonuçlarımızın karşılaştırılması

Çalışma	Periferal artropati	Ankilozan spondilit	İzole sakroileit	Aksiyel tutulum
Tozun, 2009 (ÜK/CH)	%5.6/%11.1	%0.9/%1.3	%0.6/%2.3*	-
Beslek, 2009	%15.6	%8.2	-	-
Yuksel, 2011	%18.5	-	-	-
Karreman, 2017	%13	%3	-	%10
Malaty, 2017	%7	%2.1	-	-
Ossum, 2018	%17.2	-	-	-
Chan, 2018 (ÜK/CH)	-	-	%16.9/%15*	-
Hammoudeh, 2018	%8.6	%22.2	%16.7	-
Yönet, 2020 (ÜK/CH)	%6.3/%7.9	%7.4/%14.9	%2.6/%7.9	%10.1/%22.8

*Sakroileit oranı

Çalışmamız için birkaç faktör kısıtlılık olarak ifade edilebilir. Öncelikle, çalışmamız retrospektif olduğu için hastaların eklem tutulumları açısından spesifik olarak klinik bulguları değerlendirilemedi. Eklem tutulumları açısından sisteme kayıtlı radyoloji raporları ve romatoloji başvuru kayıtları esas alındı. Ancak, İBH hastalarında görüntüleme yöntemleri ile öykü ve fizik muayene ile tespit edilenden daha yüksek oranda, özellikle aksiyel tutulum olmak üzere, eklem bulguları tespit edilmektedir. Gravallese ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada, radyografi ile İBH hastalarının %4-18’inde

asemptomatik sakroileit tespit edilmiş (Gravallese 1988). Başka bir çalışmada ise 44 Crohn hastasına sakroiliak MRG uygulanmış ve 17'sinde (%39) sakroileit ile uyumlu bulgular bildirilmiş. Sakroileit tespit edilen hastaların ise ancak %65'inde bel ağrısı şikayeti mevcutmuş (Orchard 2009). Bu sebeple, çalışmamızda klinik olarak anlamlı olan eklem tutulumundan daha fazla oranda radyolojik eklem tutulumu tespit edilmiş olabilir. Diğer bir kısıtlılık olarak sayılabilecek faktör ise, romatoloji başvurusu açısından sadece hastanemiz bünyesindeki kayıtların incelenmesidir. Hastalar farklı merkezlerin romatoloji kliniklerine başvurmuş olabilirler. Ancak, hastaların arşiv dosyaları incelenirken kullandıkları ilaç isimleri bu açıdan dikkatlice incelenmiştir. Ayrıca, şehrimizde hastaların başvurabileceği romatoloji kliniği sayısı oldukça azdır. Bu iki durum birlikte değerlendirildiğinde, farklı merkezlere başvuru nedeniyle gözden kaçabilecek hasta sayısının oldukça düşük olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, İBH hastalarında eklem tutulumu konusunda ülkemizden az sayıda olsa da dünya genelinde bildirilen çalışmalar mevcuttur. Eklem tutulum sıklığı açısından çalışmalar arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Coğrafik ve genetik faktörler bu duruma katkıda bulunuyor olabilir. Ancak, literatür taramasında karşılaştığımız, çalışma metodolojisi ve eklem tutulumunun tespiti ve tanımında kullanılan farklılıkların da bu sonuca etki ettiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, çalışmamızda da eklem tutulumu İBH hastalarında en sık eşlik eden ekstra-intestinal bulgu olarak tespit edildi. Ancak, izole sakroileiti olan hastaların üçte birinin romatoloji başvurusunun olmaması dikkat çekmekteydi. İnflamatuvar barsak hastalığı takip eden gastroenteroloji kliniklerinin, hastaları eklem tutulumu açısından da takip etmesi, klinik açıdan sorgulaması ve radyolojik görüntülemelerini bu açıdan değerlendirmesi, daha fazla sayıda hastanın erken dönemlerde romatoloji kliniklerine yönlendirilmesini sağlayacaktır. Böylelikle, uzun dönem tedavisiz kalan eklem hastalıklarının oluşturacağı deformite ve sakatlık başta olmak üzere, iş gücü kaybı ve hayat kalitesinde düşmelerin önüne geçilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların %10'unda ankilozan spondilit, %4.5'inde izole sakroileit ve %6.9'unda periferel artropati tespit edildi.
- Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında periferel artropati sıklığı açısından fark bulunmazken, Crohn hastalarında AS ve aksiyel tutulum sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- Pankolit tutulumu olan ÜK hastalarında aksiyel tutulum oranı daha yüksek bulundu.
- Ülseratif kolit hastalarında, aksiyel tutulum varlığı hastalık şiddetini yansıtmaktadır.
- Çalışmamızda tespit edilen eklem tutulum oranlarını diğer çalışmalar ile kıyasladığımızda, sonuçlarımızın bazı çalışmalara göre daha düşük, bazı çalışmalar ile benzer ve bazı çalışmalara göre ise daha yüksek olduğu tespit edildi. Coğrafi ve genetik faktörler ile metodolojik farklılıkların bu sonuca sebep olduğu düşünüldü.
- İzole sakroileiti olan hastaların yaklaşık %30'unda, periferel artropatisi olan hastaların ise %5 romatoloji başvurusu olmadığı görüldü.
- İnflamatuvar barsak hastalığı takip eden gastroenteroloji kliniklerinin, hastaları eklem tutulumu açısından da değerlendirmesi, daha fazla sayıda hastanın erken dönemlerde romatoloji kliniklerine yönlendirilmesini sağlayacaktır. Böylelikle, uzun dönem tedavisiz kalan eklem hastalıklarının oluşturacağı deformite ve sakatlıkların önüne geçilebilir.

7. REFERANSLAR

- Ananthakrishnan, A. N., H. Khalili, L. M. Higuchi, Y. Bao, J. R. Korzenik, E. L. Giovannucci, J. M. Richter, C. S. Fuchs and A. T. Chan. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-9.
- Atzeni, F., C. Defendenti, M. C. Ditto, A. Batticciotto, D. Ventura, M. Antivalle, S. Ardizzone and P. Sarzi-Puttini. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):20-3.
- Bernstein, C. N., A. Wajda, L. W. Svenson, A. MacKenzie, M. Koehoorn, M. Jackson, R. Fedorak, D. Israel and J. F. Blanchard. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559-68.
- Beslek, A., F. Onen, M. Birlik, M. Akarsu, S. Akar, I. Sari, O. Gurler, H. Akpinar, M. Manisali and N. Akkoc. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2009;29(8):955-7.
- Burgmann, T., I. Clara, L. Graff, J. Walker, L. Lix, P. Rawsthorne, C. McPhail, L. Rogala, N. Miller and C. N. Bernstein. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):614-20.
- Chan, J., I. Sari, D. Salonen, M. S. Silverberg, N. Haroon and R. D. Inman. Prevalence of Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease Using a Standardized Computed Tomography Scoring System. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):807-10.
- Church, P. C., D. Turner, B. M. Feldman, T. D. Walters, M. L. Greer, M. M. Amitai, A. M. Griffiths and G. ImageKids Study. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):153-66.
- Cosnes, J., S. Cattan, A. Blain, L. Beaugerie, F. Carbonnel, R. Parc and J. P. Gendre. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244-50.
- Cosnes, J., C. Gower-Rousseau, P. Seksik and A. Cortot. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
- Das, K. M. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):1-13.

- Ekbohm, A., C. Helmick, M. Zack and H. O. Adami. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991;100(2):350-8.
- Gionchetti, P., C. Calabrese and F. Rizzello. Inflammatory Bowel Diseases and Spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93(21-3).
- Gourtsoyiannis, N. C., J. Grammatikakis, G. Papamastorakis, J. Koutroumbakis, P. Prassopoulos, M. Rousomoustakaki and N. Papanikolaou. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol*. 2006;16(9):1915-25.
- Gracey, E., E. Dumas, M. Yerushalmi, Z. Qaiyum, R. D. Inman and D. Elewaut. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):62-9.
- Gracey, E., Y. Yao, B. Green, Z. Qaiyum, Y. Baglaenko, A. Lin, A. Anton, R. Ayearst, P. Yip and R. D. Inman. Sexual Dimorphism in the Th17 Signature of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-89.
- Gravallese, E. M. and F. G. Kantrowitz. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(7):703-9.
- Hammoudeh, M., E. Elsayed, S. Al-Kaabi, M. Sharma, M. Elbadri, P. Chandra, N. Abu Nahia and S. Hammoudeh. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel diseases: A study from the Middle East. *J Int Med Res*. 2018;46(9):3837-47.
- Jenkins, D., M. Balsitis, S. Gallivan, M. F. Dixon, H. M. Gilmour, N. A. Shepherd, A. Theodossi and G. T. Williams. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol*. 1997;50(2):93-105.
- Karlinger, K., T. Gyorke, E. Mako, A. Mester and Z. Tarjan. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000;35(3):154-67.
- Karreman, M. C., J. J. Luime, J. M. W. Hazes and A. Weel. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-42.
- Khalili, H., E. S. Huang, A. N. Ananthakrishnan, L. Higuchi, J. M. Richter, C. S. Fuchs and A. T. Chan. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012;61(12):1686-92.
- Kim, B., J. L. Barnett, C. G. Kleer and H. D. Appelman. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(11):3258-62.

- Langholz, E., P. Munkholm, O. H. Nielsen, S. Kreiner and V. Binder. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(12):1247-56.
- Lichtenstein, G. R., E. V. Loftus, K. L. Isaacs, M. D. Regueiro, L. B. Gerson and B. E. Sands. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481-517.
- Loftus, C. G., E. V. Loftus, Jr., W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, W. J. Tremaine, L. J. Melton, 3rd and W. J. Sandborn. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):254-61.
- Loftus, E. V., Jr., M. D. Silverstein, W. J. Sandborn, W. J. Tremaine, W. S. Harmsen and A. R. Zinsmeister. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336-43.
- Malaty, H. M., G. H. Lo and J. K. Hou. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10(259-63).
- Masselli, G., E. Casciani, E. Poletti and G. Gualdi. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2008;18(3):438-47.
- McEniff, N., S. Eustace, C. McCarthy, M. O'Malley, C. A. O'Morain and S. Hamilton. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging.* 1995;19(4):258-62.
- Melmed, G. Y., R. Elashoff, G. C. Chen, I. Nastaskin, K. A. Papadakis, E. A. Vasiliauskas, W. Liu, C. Landers, A. F. Ippoliti and S. R. Targan. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):602-8; quiz 525.
- Menees, S. B., C. Powell, J. Kurlander, A. Goel and W. D. Chey. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444-54.
- Molodecky, N. A., I. S. Soon, D. M. Rabi, W. A. Ghali, M. Ferris, G. Chernoff, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, H. W. Barkema and G. G. Kaplan. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.

- Monsen, U., J. Sorstad, G. Hellers and C. Johansson. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(6):711-6.
- Nerich, V., P. Jantchou, M. C. Boutron-Ruault, E. Monnet, A. Weill, V. Vanbockstael, G. R. Auleley, C. Balaire, P. Dubost, S. Rican, H. Allemand and F. Carbonnel. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):940-5.
- Nerich, V., E. Monnet, A. Etienne, S. Louafi, C. Ramee, S. Rican, A. Weill, N. Vallier, V. Vanbockstael, G. R. Auleley, H. Allemand and F. Carbonnel. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(3):218-26.
- Ng, S. C., H. Y. Shi, N. Hamidi, F. E. Underwood, W. Tang, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, J. C. Y. Wu, F. K. L. Chan, J. J. Y. Sung and G. G. Kaplan. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):2769-78.
- Nikolaus, S. and S. Schreiber. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1670-89.
- Niv, Y. and G. Abukasis. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(1):98-101.
- Orchard, T. R., H. Holt, L. Bradbury, J. Hammersma, E. McNally, D. P. Jewell and B. P. Wordsworth. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(2):193-7.
- Ossum, A. M., O. Palm, M. Cvancarova, I. C. Solberg, M. Vatn, B. Moum, M. L. Hoivik and I. s. group. Peripheral arthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease. Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1250-6.
- Palm, O., T. Bernklev, B. Moum and J. T. Gran. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1755-9.
- Peyrin-Biroulet, L., E. V. Loftus, Jr., J. F. Colombel and W. J. Sandborn. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):471-8.

- Picchianti-Diamanti, A., R. Lorenzetti, M. S. Chimenti, M. M. Luchetti, P. Conigliaro, C. Canofari, D. Benfaremo, V. Bruzzese, B. Lagana, R. Perricone and Sigr. Enteropathic spondyloarthritis: Results from a large nationwide database analysis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102457.
- Qaiyum, Z., E. Gracey, Y. Yao and R. D. Inman. Integrin and transcriptomic profiles identify a distinctive synovial CD8+ T cell subpopulation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1566-75.
- Rubin, D. T., A. N. Ananthakrishnan, C. A. Siegel, B. G. Sauer and M. D. Long. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
- Said-Nahal, R., C. Miceli-Richard, J. M. Berthelot, A. Duche, E. Dernis-Labous, G. Le Blevec, A. Saraux, A. Perdriger, S. Guis, P. Claudepierre, J. Sibilia, B. Amor, M. Dougados and M. Breban. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1356-65.
- Sailer, J., P. Peloschek, E. Schober, W. Schima, W. Reinisch, H. Vogelsang, P. Wunderbaldinger and K. Turetschek. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(6):1575-81.
- Samuel, S., D. H. Bruining, E. V. Loftus, Jr., K. T. Thia, K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, W. A. Faubion, S. V. Kane, D. S. Pardi, P. C. de Groen, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister and W. J. Sandborn. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):49-54 e1.
- Sands, B. E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1518-32.
- Satsangi, J., M. S. Silverberg, S. Vermeire and J. F. Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
- Shivashankar, R., W. J. Tremaine, W. S. Harmsen and E. V. Loftus, Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):857-63.

- Silverberg, M. S., J. Satsangi, T. Ahmad, I. D. Arnott, C. N. Bernstein, S. R. Brant, R. Caprilli, J. F. Colombel, C. Gasche, K. Geboes, D. P. Jewell, A. Karban, E. V. Loftus, Jr., A. S. Pena, R. H. Riddell, D. B. Sachar, S. Schreiber, A. H. Steinhart, S. R. Targan, S. Vermeire and B. F. Warren. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A(5A-36A).
- Sipponen, T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. *Dig Dis.* 2013;31(3-4):336-44.
- Smale, S., R. S. Natt, T. R. Orchard, A. S. Russell and I. Bjarnason. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2728-36.
- Sonnenberg, A., D. J. McCarty and S. J. Jacobsen. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology.* 1991;100(1):143-9.
- Tezel, A., G. Dokmeci, M. Eskiocak, H. Umit and A. R. Soylu. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res.* 2003;31(2):141-8.
- Tozun, N., O. Atug, N. Imeryuz, H. O. Hamzaoglu, A. Tiftikci, E. Parlak, U. Dagli, A. Ulker, S. Hulagu, H. Akpınar, C. Tuncer, I. Suleymanlar, O. Ovunc, F. Hilmioglu, S. Aslan, K. Turkdogan, H. I. Bahcecioglu, C. Yurdaydin and I. B. D. S. G. Members of the Turkish. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):51-7.
- Travis, S. P., D. Schnell, P. Krzeski, M. T. Abreu, D. G. Altman, J. F. Colombel, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, M. Lemann, G. R. Lichtenstein, P. R. Marteau, W. Reinisch, B. E. Sands, B. R. Yacyshyn, C. A. Bernhardt, J. Y. Mary and W. J. Sandborn. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61(4):535-42.
- Van Assche, G., A. Dignass, J. Panes, L. Beaugerie, J. Karagiannis, M. Allez, T. Ochsenkuhn, T. Orchard, G. Rogler, E. Louis, L. Kupcinkas, G. Mantzaris, S. Travis, E. Stange, C. s. European and O. Colitis. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7-27.
- Van Praet, L., F. E. Van den Bosch, P. Jacques, P. Carron, L. Jans, R. Colman, E. Glorieus, H. Peeters, H. Mielants, M. De Vos, C. Cuvelier and D. Elewaut. Microscopic gut

- inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):414-7.
- van Tubergen, A., L. Heuft-Dorenbosch, G. Schulp, R. Landewe, R. Wijers, D. van der Heijde, J. van Engelshoven and S. van der Linden. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):519-25.
- Wordsworth, P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2(2):87-8.
- Yuksel, I., H. Ataseven, O. Basar, S. Koklu, I. Ertugrul, A. Ulker, U. Dagli and N. Sasmaz. Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci.* 2011;56(1):183-7.

