

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**INFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA SPONDILOARTRIT
VE FİBROMİYALJİ PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Aslı BESLEK

İZMİR-2006

İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi	ii
Şekil ve Grafik Listesi.....	iii
Kısaltmalar	iv
Teşekkür.....	v
Özet	vi
Summary.....	ix
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntemler	19
Sonuç.....	20
Tartışma	30
Kaynaklar	35

Tablo Listesi:

Tablo 1. İBH'da klasik tedavi şekilleri

Tablo 2. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Görülen ve SpA Grubu Hastalıkların Genel Özellikleri İçinde Yer Alan Barsak Dışı Bulgular ve Oranları Tablo 3. AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 4. SpA için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

Tablo 5. AS'in Klinik Belirtileri

Tablo 6. İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri Tablo 7. PsA'i Düşündüren Klinik Özellikler

Tablo 8. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit Olgularının Özellikleri

Tablo 9. Çalışmamızda 122 İBH Olgusunda Uygulanan Tedaviler

Tablo 10: İBH'na eşlik eden SpA'i (ESSG kriterlerine göre) ve AS'i (Modifiye New York kriterlerine göre) olan Olguların Özellikleri

Tablo 11. PA Olgularında Tanımlayıcı Özellikler

Tablo 12. ÜK ve CH'da KYA ve FM prevalansı; Epidemiyolojik Veriler

Tablo 13. Eşlik Eden SpA, AS, FMS ve Diğer Barsak Dışı Bulguların UK ve CH'da Görülme Oranları

Tablo 14. İBH'nda ESSG kriterlerine göre SpA ve Modifiye New York Kriterlerine göre AS Sıklığının Araştırıldığı Çalışmalar

Grafik Listesi

Grafik 1. İBH, SpA, AS ve FMS Olgularında Cinsiyet Dağılımı

Grafik 2. Farklı Çalışmalarda Sekonder FMS prevalansı

Şekil Listesi

Şekil 1: FMS'nda Hassas Noktalar

Kısaltmalar

IBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı

CH: Crohn Hastalığı / CD: Crohn Disease

ÜK: Ülseratif Kolit / UC: Ulcerative Colitis

SpA: Spondiloartrit

AS: Ankilozan Spondilit

EnA: Enteropatik Artrit

PsA: Psöriatik Artrit

PA: Periferik Artrit

KYA: Kronik Yaygın Ağrı / CWP: Chronic widespread pain

FMS: Fibromyalji Sendromu

IBA: İnflamatuar Bel Ağrısı / IBP: Inflammatory back pain

İBHİA: İnflamatuar Barsak hastalığı ilişkili Artrit

EN: Eritema Nodosum

NSAİİ: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar

TEŞEKKÜR

Tez hocam Sayın Prof Dr Fatoő Önen'e, Prof Dr Hale Akpınar'a, Prof Dr Nurullah Akkoç'a;

Deęerli katkılarından dolayı Doç Dr Servet Akar'a;

Vakaları toplarken ve muayenedeki yardımlarından dolayı Uzman Dr Oęuz Gürler'e, Uzm Dr İsmail Sarı'ya ;

Radyoloji ABD Öğretim Üyesi Prof Dr Metin Manisalı'ya;

Laboratuar verilerini toplamaktaki desteklerinden dolayı Parazitoloji ABD çalışanlarına;

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Eđitimim ve asistanlığım süresince bana sabır gösteren ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: İnflamatuvar Barsak Hastalığında (Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı) barsak dışı bulguların sık görüldüğü bilinmektedir. Bunlar arasında en sık ortaya çıkanları eklem bulgularıdır. “Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)” kriterlerine göre İBH ile birlikte spondilit veya periferik artrit (alt ekstremitte eklemlerinde asimetrik artrit) ortaya çıktığında bu olgu SpA tanısı almaktadır. İBH ile SpA birlikteliği ise “enteropatik artrit” veya “İBH ile ilişkili artrit” olarak adlandırılır.

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF) Gastroenteroloji polikliniğinde İBH; Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) tanısıyla izlenen hastalarda Spondiloartropati (SpA) ve Fibromiyalji Sendromu (FMS) sıklığını araştırmak

Gereç ve Yöntem: “İnflamatuvar Barsak Hastalığı Polikliniği”nde CH ve ÜK tanılı ile izlenmekte olan 150 hasta, SpA grubu hastalıklar ve FMS açısından incelenmek üzere Romatoloji polikliniğine çağrıldı. Başvuran İBH’lı olgulardaki yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı, hastalık lokalizasyonu, varsa komplikasyonlar, hastalığın aktivitesi ve daha önceki aktivite tarihleri, halen kullanılmakta olan ve daha önce kullanılmış olan tedaviler ve tarihleri kayıt edildi. Hastalık lokalizasyonu, dosya kayıtlarındaki son endoskopi sonuçlarına göre işlendi. SpA yönünden inflamatuvar bel ağrısı (IBA) özellikleri sorgulandı. Öyküyle ve/veya araştırma sırasındaki veya önceki muayenelerde en az bir eklemden ağrı ve şişliği olan olgularda periferik artrit (PA) olduğu kabul edildi (RA, gut, osteoartrit ve ARA ile ilişkili PA’ler dışlandı). Bu olgularda artrit karakteristیک özellikleri sorgulandı ve kayıt edildi. SpA grubu hastalık özellikleri öykü alınarak, dosyalar incelenerek ve muayene ile araştırıldı. Topuk ağrısı tanımlayanlarda ve/veya muayenede, topukta aşil tendonu veya plantar fascia yapışma yerinde basmakla ağrı veya şişlik, kızarıklık saptananlarda entezit varlığı kabul edildi. Üveit varlığı için oftalmolog tanısı şartı arandı. Eritema nodosum dosya kayıtlarının taranmasından sonra kayıt edildi. Ailede SpA grubu hastalıklar ve İBH, üveit ve psöriyazis öyküsü sorgulandı.

Tüm hastalarda kas-iskelet sistemi bakışını da içeren tam bir fizik bakı yapıldı Tüm İBH’lı hastalarda, SpA tanısı için gerekli öykü ve fizik muayeneyi içeren ilk değerlendirme işlemi, İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi tarafından yapıldı. Hastalar ilk değerlendirme sırasında, iki Romatoloji yan dal uzmanlık

öğrencisine danışıldı.

İBA tanısı alanlarda veya periferik artrit öyküsü / bulgusu olanlarda ya da fizik bakıda omurga hareketlerinde veya göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık saptananlara omurga grafileri çekildi.

Pelvis grafileri daha önceden tanımlanmış kriterlere göre 0 ve IV arasında romatoloji uzmanı tarafından derecelendirildi. SpA tanısı için ESSG kriterleri, AS tanısı için "Modifiye New York" kriterleri kullanıldı. Fibromyalji sendromu (FMS) tanısı ACR 1990 kriterleri temel alındı.

Sonuçlar: Çağrılan 150 hastadan 122'si (%81.3) Romatoloji polikliniğine başvurdu. Bu 122 hastanın 28'i (%23) Crohn Hastalığı (19 kadın, 9 erkek), 94'ü (%77) Ülseratif Kolit (46 kadın, 48 erkek) tanısı ile izlenmekte idi. ÜK olgularındaki ortalama hastalık süresi 65.1 ± 61.8 ay, CH olgularındaki ortalama hastalık süresi 47.1 ± 55.6 ay idi.

122 IBH'lı olgunun 35'i (% 28.7) ESSG kriterlerine göre SpA tanısı aldı. SpA tanısı alan 35 olgunun (24 kadın, 11 erkek) 16'sı (% 57.1) CH, 19'u (%20.2) ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p:0.000). SpA tanısı alan olguların 25'inde İBA, 19'unda PA, 9'unda hem İBA hem PA vardı.

122 IBH'lı olgudan 10'u (%8.2) Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı aldı. AS tanısı alan 10 olgunun (6 kadın, 4 erkek) 4'ü (%14.3) CH, 6'sı (%6.4) ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p:0.2). AS tanısı alan olguların 4'ünde PA (% 40), 2'sinde üveit (% 20) vardı. AS olan grupla olmayan grup arasında PA ve üveit oluşumu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0.03 ve 0.02).

Tüm IBH olgularının 23'ünde öykü ve dosya kayıtlarının incelenmesi ile, 2'sinde (%1.6) muayene ile PA saptandı. Bunların 5'inde, PA, SpA bulgusu olarak değil de diğer tanılarla ilişkili olduğu düşünüldüğü için değerlendirmeye alınmadı. Diğer 19 (%15.6) olgunun 3'ünde (%2.4) PA hastalık tanısından önce, 4'ünde (%3.3) olguda İBH tanısı anında ortaya çıkmıştı. Bu 19 olgudan 12'sinin (%63.2) monoartiküler, 7'sinin (%36.8) oligoartiküler tutulumu olmuştu. Beş olgu gezici, 12 olgu intermitan, 2 olgu aditif paternde tanımlandı. Ortalama artrit süresi 23.9 ± 30.8 (2 -120) gün idi. 2 olguda 6 haftadan uzun süreli artrit vardı.

122 IBH'lı olgudan 24'ünde (% 19.6) entezit, 3'ünde (% 2.5) eritema nodosum (EN), 6'sında (% 4.9) üveit, 2'sinde (%1.6) episklerit saptandı. SpA

olan grupta olmayan gruba göre üveit oluşumu istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.03).

Tüm İBH olgularınının 14'ü (%11.5) ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı aldı. FMS tanısı alan 14 olgunun (9 kadın, 5 erkek) yaş ortalaması 46.1 ± 14.9 (25-66) idi. Bu olguların 4'ü (%14.3) CH, 10'u (%10.6) ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p:0.5). Fibromyalji sıklığı yönünden her iki hastalık grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Fibromyalji her iki hastalık grubunda da kadınlarda daha sık bulunurken, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı.

Sonuç: İBH ile SpA grubu hastalıklar sık olarak birliktelik gösterir. Bu nedenle İBH'lı olgular SpA gelişimi, tersine SpA tanısıyla izlenen hastalar İBH gelişimi yönünden izlenmelidir. SpA kadınlarda da en az erkeklerdeki sıklıkta ortaya çıkmakta, hatta daha sık olabilmektedir. Erken tanı ile zamanında tedaviye başlanmasıyla sakatlık ve amiloidoz gibi korkulan komplikasyonların önlenmesi sağlanır. İBA olan İBH'lı olgularda SpA-Fibromiyalji ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

SUMMARY

Introduction: It's well known that a sort of extra-intestinal manifestations is common in Inflammatory Bowel Disease (IBD); Crohn Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). The most common among them are joint manifestations. When spondylitis or peripheral arthritis occur in IBD, they are classified as Spondyloarthritis (SpA) according to European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria. The association of IBD and SpA is named as "enteropathic arthritis" or "arthritis associated with IBD"

Objective: To assess the prevalence of Spondyloarthritis (SpA) and Fibromyalgia Syndrome (FMS) in IBD (Crohn Disease and Ulcerative Colitis) patients attending to Gastroenterology /IBD outpatient clinic in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

Methods: The study was surveyed by DEUFM Rheumatology and Gastroenterology Departments. Among one hundred and fifty patients with established diagnosis of IBD as either Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) were invited to Rheumatology outpatient clinic. IBD patients who attended to study interviewed about age, gender, age at disease onset, localization and activity, intestinal complications, present and past treatment protocols. All these data were recorded. Disease localization are recorded according to last endoscopic findings. Peripheral arthritis (PA) was defined at least one anamnestic or current episode of pain and swelling in at least one or several joints. (PA associated with RA, gout, osteoarthritis and ARF are ruled out). In these patients, general characteristics of arthritis were recorded. Other features of SpA were also investigated. Family history of SpA, IBD, üveitis and psoriasis (Ps) interviewed. All the patients including those previously diagnosed with or without SpA had a complete rheumatologic examination and they first were evaluated by Internal Medicine student and by 2 rheumatology fellows. The radiographies were obtained in patients who have IBP and/or synovitis and/or in the presence of abnormal physical examination signs. Pelvic X-Rays were evaluated according to previously defined criteria by a rheumatologist. European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria for SpA and Modified New-York (MNY) criteria for AS were used. ACR 1990 criteria are used for FMS.

Results: 122 (81.3 %) of 150 IBD patients who were invited to Rheumatology outpatient clinic attended the study. 28 of those 122 patients (23 %) had the diagnosis of Crohn Disease (19 female, 9 male) and 94 of them (77 %) Ulcerative Colitis (46 female, 48 male). The mean IBD duration; 65.1±61.8 months for UC and 47.1 ± 55.6 months for CD. Medical treatment had been instituted in 106 (86%) of these patients and over 93 (76%) of them had been treated with Meselazine. The resulting 10 % had been taking steroid and immunosuppressive drug combinations.

35 of those 122 patients (28.7 %) have diagnosed as SpA according to ESSG criteria. Of these 35 patients (24 female, 9 male) 16 (57.1 %) patients had the diagnosis of CD, 19 patients (20.2 %) had the diagnosis of UC (p: 0.000) . 10 of those 122 patients (8.2 %) have diagnosed as AS according to Modified New-York criteria. Of these 10 patients (6 female, 4 male) 4 (14.3 %) patients had the diagnosis of CD, 6 patients (6.4 %) had the diagnosis of UC (p: ns) .

Peripheral arthritis (PA) occurrence had observed in 4 of the 10 patients (40 %) diagnosed as AS , üveitis occurrence in 2 (20%) . PA and üveitis occurrence in between AS and without AS were found statistically significant. (p values 0.03 & 0.02 respectively).

Peripheral arthritis (PA) occurrence 24 (%19.6) , 5 of them excluded that's because PA is related to other rheumatic diseases. Of other 19 (%15.6) patients in 3 of them (%2.4) arthritis occurred before the onset of IBD, in 4 of them (%3.3) arthritis was present at presentation. In 12 of the 19 patients (%63.2) arthritis were monoarticular, in 7 (%36.8) oligoarticular pattern. Entesitis occurrence was found 24 (19.6 %), eritema nodosum (EN) 3 (2.5 %) , uveitis 6 (4.9 %) and episcleritis 2 (1.6 %) . Uveitis occurrence in between SpA and without SpA were found statistically significant. (p: 0.03).

14 of those 122 patients (11.5 %) have diagnosed as FMS according to ACR 1990 criteria. The prevalence of chronic widespread pain (CWP) was 18 % . Of these 14 patients (9 female, 5 male) 4 (14.3 %) patients had the diagnosis of CD, 10 patients (10.6 %) had the diagnosis of UC (p: 0.5) . The mean age of these 14 patients was 46.1±14.9 (25-66) . CWP and FMS prevalences are not found statistically significant in between CD and UC. FMS found more prevalent in women but the difference did not reached significant

difference.

Conclusion: Both IBD and SpA are related disorders seen together. That's why patients with IBD should be followed for SpA and vice versa is true. Spondyloarthritis is seen in women as frequent as men, occasionally more frequent. In women. Early diagnosis will prevent the serious complications like amyloidosis and prevent inability. In IBD the differential diagnosis of fibromyalgia and SpA should be made.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığında (Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı) barsak dışı bulguların sık görüldüğü bilinmektedir. Bunlar arasında en sık ortaya çıkanları eklem bulgularıdır. “Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)” kriterlerine göre İBH ile birlikte spondilit veya periferik artrit (alt ekstremitte eklemlerinde asimetrik artrit) ortaya çıktığında bu olgu SpA tanısı almaktadır [1]. İBH ile SpA birlikteliği ise “enteropatik artrit” veya “İBH ile ilişkili artrit” olarak adlandırılır.

Prevalans çalışmalarında kullanılan yöntemin, sonucu önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. İBH’da SpA sıklığını araştıran çalışmalar daha çok, ESSG kriterlerinden önce yapılmıştır [2]. SpA grubu hastalıklarda coğrafi ve genetik farklılıkların da hastalık prevalansı üzerinde büyük bir etkisi söz konusudur. Literatürün gözden geçirilmesinde; Türk İBH’lı hastalarda SpA sıklığını araştıran yalnız bir çalışmaya rastlanmıştır.

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın ağrı, katılık ve hassas noktaların varlığı ile karakterli, artrit olmadığı bir hastalıktır. FMS, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda veya İBH gibi diğer hastalıklarda sekonder olarak da ortaya çıkabilir. RA ve SLE gibi romatizmal hastalıklarda FMS sıklığını araştıran çalışmalar yapılmıştır [3, 4]. İBH’da FMS sıklığını araştıran çalışma sayısı ise fazla değildir. Literatürde bulunan 2 çalışmada birbirinden çok farklı sonuçlar saptandığı görülmüştür [5, 6]. İlgili literatürün araştırılmasında; Türklerde ne primer fibromiyalji, ne de İBH’lı olgulardaki fibromiyalji sıklığını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bir hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi, o hastalığın tanınmasında ve ilgili sağlık ve eğitim politikalarının belirlenmesinde büyük katkılar sağlar. Bölgemizde izlenen İBH’lı olgulardaki SpA ve AS epidemiyolojisi hakkında fikir edinebilmek amacıyla DEÜTF Gastroenteroloji polikliniğinde İBH (CH ve ÜK) tanısıyla izlenen hastalarda SpA, AS ve aynı grup hastada FMS sıklığı ve kas iskelet sistemi yakınmalarının diğer bulgularla ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI

İnflamatuvar Barsak Hastalığı” adı altında yer alan Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) alevlenme–remisyon dönemleriyle giden, klinik seyirleri ve aynı tedavi yöntemlerine cevap vermeleri açısından benzerlik gösteren, ancak komplikasyonları, lokalizasyonları ve histopatolojileri farklı olan iki hastalıktır. Günümüzde her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı bir kişide çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan aşırı bir immün yanıt sonucunda geliştiğine inanılmaktadır [7, 8]

İBH'nın coğrafi dağılımı ve seyri değişkendir. Hastalığın nispeten seyrek görülmesi ve klinik tablonun bazı olgularda diğer inflamatuvar olmayan hastalıklardan kolay ayırt edilemeyecek kadar hafif olabilmesi, tanıda gecikmeye yol açmaktadır. Diğer taraftan hastalığın kesin tanısının radyoloji, kolonoskopi ve histopatoloji ile konması, bu tetkiklerin birinci basamak tanı merkezlerinde bulunmayıp özellikle gelişmiş hastanelerde bulunması, infeksiyöz kolitlerin bu hastalıklarla karışabilmesi ve CH/ÜK ayırımının kolay yapılamaması epidemiyolojik çalışmalarda karşılaşılan güçlüklerdir ([9]).

İBH'nın ortalama görülme yaşı 15-30'dur [9]. Özellikle CH'da ileri yaşlarda ikinci bir yükselme görülebilir. Ödeş ve ark. 1968-1992 yılları arasında Crohn olgularını retrospektif olarak inceledikleri 122 vakalık seride hastalığın daha erken yaşlarda başladığını belirtmişlerdir [10]. ÜK erkeklerde, CH ise kadınlarda biraz daha sık görülmektedir [11].

Ülkemizde İBH epidemiyolojisini araştırmak amacıyla 1995-1999 yılları arasında 21 merkezin katıldığı retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Türkiye'nin 6 bölge ve 10 büyük şehirde yapılan bu araştırma bugüne kadar yapılan en geniş kapsamlı araştırma olması ve ülkemizin profilini yansıtmaması açısından önemlidir. 21 merkezden 1107 İBH hastası (854 ÜK, 234 CH, 19 indetermine kolit) üzerinde yapılan bu çalışmada varılan sonuçlara göre: Ülkemizde ÜK insidansı $4.4/10^5$; CH insidansı ise $2.2/10^5$ tir. Hastalık insidansı Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu değerlerine yakın bir düzeydedir. ÜK erkeklerde, CH kadınlarda daha siktir. ÜK'te distal kolit, CH'da ileokolit daha siktir [12].

Ülseratif Kolitte Klinik

ÜK genç ve orta yaş grubunda sıklıkla görülmekle birlikte tüm yaş gruplarını etkileyebilen ve geniş klinik spektrum gösteren bir hastalıktır. Küçük bir grup hastada semptomlar nüks olmaksızın tek bir atakla başlar ve kültür veya biyopsiyle tanımlanamayan infektif kolit bulunabilir. ÜK doğal seyrinde, tanı anındaki yaygınlık ve şiddetin hastalığın majör belirleyicileri olduğu ileri sürülmüştür.

Truelove-Witts, ÜK'i, semptomları, fizik muayene bulgularını ve laboratuvar incelemelerini göz önüne alarak hafif, orta şiddetli ve şiddetli hastalık olmak üzere üç grupta sınıflandırmıştır [13]. Bu sınıflandırma hastalığın anatomik yaygınlığı ve kliniğine dayanarak progresyonu belirlemede kullanışlı bir yöntemdir.

1. Hafif şiddette hastalık: Kanlı veya kansız, günde 4'ün altında dışkılaması bulunan, sistemik anormallik gözlenmeyen ve sedimentasyon hızı normal olan hasta grubudur.
2. Orta şiddette hastalık: Günde 4'ten fazla dışkılama sayısı bulunan ve minimal sistemik anormalliklerin gözlendiği hasta grubudur.
3. Şiddetli hastalık: Günde 6'dan fazla kanlı dışkılama ile birlikte ateş, taşikardi, anemi veya eritrosit sedimentasyon hızınının 30 mm/h'nin üzerinde bulunan hasta grubudur.

Ülseratif Kolitte ilk atak, fulminan kanlı diyare şeklinde olabileceği gibi sinsi kansız diyareyle başlayıp kanlı diyareye dönüşebilir. Hafif formda ilk ataktan sonra hastaların % 90'dan fazlası remisyona girer [14]. Tanı anında pankolit % 20 olguda gözlenirken sigmoidin proksimalinin normal olduğu sınırlı kolit % 75 olguda gözlenir [15]. Ülseratif Kolitte çoğunlukla sessiz bir dönemi izleyen ve haftalar-aylar süren semptomlarla aktif dönemlerin olduğu kronik intermittan seyir görülür. % 18 olguda nüks olmaksızın tek bir atak görülürken, % 3 olguda ise kalıcı semptomların sürdüğü, kronikleştiği ve tam remisyona girmediği bildirilmiştir [16].

Crohn Hastalığında Klinik

CH klinik seyir yönünden ÜK'e göre daha kompleks özellikler gösteren, remisyon ve aktivasyon dönemleri ile seyreden kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. CH'da en sık semptom diyare, karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Hasta tanı

konulmadan önce, uzun süre devam eden hafif karın ağrısı ve diyareden yakınabilir. Rektal tutulumu bulunanlarda acil dışkılama hissi veya tenesmus görülebilir. İnce barsak tutulumu olan olgularda büyük hacimli diyare görülür. Terminal ileum tutulumunda emilim kusuruna bağlı steatore görülebilir. Ateş, inflamatuvar sürecin diğer bir bulgusudur, subfebrildir. [14] Morbidite sepsis, malnütrisyon, malabsorbsiyon, kanser gelişimi ve barsak dışı komplikasyonlar nedeniyledir [17].

Crohn Hastalığı, %4-5 oranında gastrointestinal sistemin ağız, dil, özefagus, mide ve duodenum gibi proksimal bölgelerini etkileyebilir [14]

Hastalık 4 ana bölümde incelenmelidir:

- 1.Üst gastrointestinal sistem tutulumu (% 5)
- 2.Terminal ileum tutulumu (% 20-25)
- 3.İleokolon tutulumu (% 40)
- 4.Kolonik tutulum (% 25) oranında saptanmaktadır. Olguların %3 'ünde ise perianal veya anorektal hastalık görülür.

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tanı

İBH'da tanı, klinik, endoskopik, radyografik ve histolojik bulgulara göre konulur. Tanıda endoskopinin yeri çok önemlidir. ÜK'te ve CH'nda endoskopik bulgularda benzerlikler ve farklar vardır [18]. ÜK'te yaygın eritem, mukozal frajilite, inflame mukozada ülserasyon ve diffüz tutulum görülürken, CH'nda kaldırım taşı manzarası, aftöz ülserasyonlar, fistüller, normal mukozal zeminde ülser oluşumu temel lezyonlardır [19].

CH tanısı için aşağıdaki 4 kriterden 2 veya daha fazlasının doldurulması gereklidir [20]:

- a-Karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı gibi tipik klinik özellikler,
- b-Cerrahi veya endoskopi ile tipik makroskopik görünüm,
- c-Radyolojik olarak segmental kolit veya fistül bulguları,
- d-Histolojide transmural inflamasyon veya dev hücreli epitelyal granülom varlığı.

ÜK tanısı için ise aşağıdaki kriterlerden en az 3'ünün karşılanması gerekmektedir [21]:

- a-Kanlı-irinli dışkılama veya ishal öyküsü,
- b-Endoskopi ile tipik makroskopik görünüm,

c-Biyopside ÜK ile uyumlu mikroskopik bulgular,

d-Radyolojik, histolojik veya endoskopik olarak CH şüphesi olmaması.

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Görülen Komplikasyonlar [14]

1. Obstrüksiyon: CH'nda sık görülen bulgudur. Erken dönemde barsak duvarındaki ödem ve spazma bağlı, geç dönemde stenoz-fibroza bağlı ortaya çıkar.

2.Fistül: CH'nın tipik komplikasyonudur. Transmural inflamasyonun serozaya yayılımı sonucu oluşur. Fistül traktı barsağın komşu segmentlerine ilerleyerek özellikle ileoileal, ileoçekal veya ileosigmoid enteroenterik fistülleri oluşturur. Barsak fistül traktı mesane vajina gibi komşu pelvik organlara da penetrasyon gösterebilir.

3.Perforasyon: CH'nda serbest perforasyon %1-2 oranında görülmektedir.

4. Psödopolipozis: ÜK'te orta ve şiddetli aktivasyon gösteren hastalarda inflame kolon mukozasında aşırı granülasyon dokusunun reepitelizasyonu sonucunda gelişen poliplerdir. Olguların %11-20'sinde görülür.

5.Toksik Megakolon: %4-11 sıklıkta görülür. Kolonik inflamasyon submukozanın altına, musküler mukozaya ilerlediğinde kolon kontraksiyon yeteneğini kaybederek dilatasyon olur. Kolon dilatasyonu hastanın kliniğini kötüleştirir, ateş ile birlikte sistemik bulgular ağırlaşır. Hastalığın ciddi bir komplikasyonudur.

6.Fissür: Anal bölgede her iki hastalık grubunda da görülebilen genellikle sık ve zorlu dışkılamayla ve inflamasyonla ilişkili bir komplikasyondur.

7. Apse: İnflamasyonun çevre dokulara yayılımı sonucu fistül trakt trasesinde görülen komplikasyonlardır. Ateş, iştahsızlık genel durum bozukluğu, sepsise kadar gidebilir.

İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tedavisi

İBH'da klasik olarak kullanılan tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir [22]

Tablo 1. İBH'da klasik tedavi şekilleri

Değişken	Distal ÜK	Yaygın ÜK	CH
Hafif hastalık	Oral ya da rektal Aminosalisilatlar, Rektal kortikosteroidler	Oral aminosalisilatlar	Oral aminosalisilatlar,oral metranidazol,oral budesonid yada siprofloksasin
Orta şiddette hastalık	Oral ya da rektal aminosalisilatlar,rektal kortikosteroidler	Oral aminosalisilatlar	Oral kortikosteroidler (budesonid; ileal ya da sağ kolon için), oral azatiyoprin yada merkaptopürin
Şiddetli hastalık	Oral ya da parenteral kortikosteroidler, rektal kortikosteroidler	Oral ya da parenteral kortikosteroidler, IV siklosporin	Oral yada parenteral kortikosteroidler, SC yada İV metotreksat, İV infliksimab
Refrakter hastalık	Oral ya da parenteral kortikosteroidler, ek olarak azathioprine yada mercaptopurine	Oral ya da parenteral kortikosteroidler, ilave olarak oral azathioprine yada mercaptopurine	İV infliksimab
Perianal hastalık	-	-	Oral antibiyotik (Metranidazol ya da siprofloksasin), İV infliksimab,oral azatiyopürin yada merkaptopürin
Remisyon	Oral ya da rektal aminosalisilatlar,oral azathioprine ya da mercaptopurine	Oral aminosalisilatlar, oral azathioprine ya da mercaptopurine	Olasılıkla oral azatiyoprin ya da merkaptopürin, mesalazine, metranidazol oral azatiyoprin ya da merkaptopürin

İmmunmodülatör, steroid, antibiyotik veya aminosalisilatlara cevap vermeyen hastalarda, şimerik anti-TNF monoklonal antikorlar (infliksimab) kullanılır [23]5mg/kg ile tedavi edilen hastalarda 4. haftada %80'nin üzerinde iyileşme ve %50'den fazlasında klinik remisyon sağlanmaktadır. Relapsların önlenmesi için tekrar tedavi gerekmektedir .

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Barsak Dışı Bulgular

Barsak dışı bulgular, İBH'nın seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi, hastalığın semptomlarına öncülük de edebilir. Diğer romatizmal ve infeksiyöz hastalıklara, tedavide kullanılan kortikosteroid, salisilat, 5-ASA, immunosupresif ilaçlara bağlı olarak da görülebilir. Bu durumda barsak dışı bulgunun varlığından söz etmek için, İBH tanısının kesin olması, tedavideki ilaçlara ait yan etkilerin bilinmesi, sistemik belirtiler ortaya çıkarabilecek ve İBH ile karışabilecek Behçet hastalığı gibi vaskülitik bozuklukların ve Yersinia, Campylobacter gibi infeksiyon hastalıklarının dışlanması gerekmektedir [24]. Barsak dışı bulgu sıklığı, geniş hasta serilerinde % 25-36 arasında değişmektedir [25, 26].

Tablo 2. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Görülen ve SpA Grubu Hastalıkların Genel Özellikleri İçinde Yer Alan Barsak Dışı Bulgular ve Oranları [24]

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
	Yüzde (%)	
Sakroiliit	18	18-20
Artralji	3-22	5-12
Periferik artrit	14	8
Eritema Nodosum	2	5-10
Oral aft	Oldukça sık	12
Konjunktivit – iridosiklit	Nadir	3-12

SpA, eşlik eden en önemli romatizmal hastalıktır. İBH ile birlikte ortaya çıkan SpA “İBH'na eşlik eden artrit” veya “enteropatik artrit” olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca SpA olan hastaların 2/3'ünde barsak duvarında, tedaviden bağımsız inflamatuvar histolojik değişiklikler [27] ve aynen Crohn Hastalığında olduğu gibi, barsak permeabilitesinde artış olduğu gösterilmiştir [28]. İBH ile ilişkili artrit 2 formda ortaya çıkar:

1. Periferik artrit
2. Aksiyel artrit (Sakroiliit ve spondilit)

İBH ile ilişkili artrit hakkındaki ayrıntılı bilgi, bir sonraki bölümde yer alan

“Spondiloartritler” konusunda verilecektir.

İBH’da 40’dan fazla deri lezyonu bildirilmiştir. Eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum en sık görülen deri lezyonlarıdır [29]. Eritema nodosum ÜK’te % 4, CH’da %15 oranında bildirilmiştir [30]. Barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir, ancak şiddeti ile korelasyon gösterilememiştir. Aktif hastalığa öncülük edebilir. Sıklıkla periferik artrit ile birlikte bulunur. Karakteristik olarak tibianın ön yüzünde lokalize olan, çapı bir ile birkaç santimetre arasında değişen, ağrılı, kırmızı nodüllerdir. Birkaç gün içerisinde rengi kahverengiye dönerek geriler. Histolojik olarak septal pannikülit veya vaskülit görülür. Barsak hastalığının tedavisine cevap verir [30]. Pyoderma gangrenosum daha nadir görülen bir bulgudur (%2). Ülseratif Kolitte, Crohn Hastalığından daha siktir. Alt ekstremitte, yüz, oral kavitede lokalize olan geniş, derin, kenarı belirgin, ortası nekrotik ve enfekte ülser lezyondur, travma ile ilişkilidir. Genellikle aktif hastalıkta olursa da, hastalık şiddeti ile korelasyon yoktur. Kolektomiden sonra ortaya çıkabilir. Sistemik-topikal steroid, topikal antibiyotik, siklosporin, FK-506 tedavi seçenekleridir [30].

Göz bulguları, eklem ve deri bulgularından sonra İBH’da en sık görülen diğer bulgudur. Crohn hastalığında % 7.4 (3-16.9), ülseratif kolitte %5.8 (3.6-15) oranında saptanır. Göz bulguları olan 79 Crohn hastasında lezyonların dağılımı episklerit, iridosiklit, üveit ve keratit şeklindedir [31]. Barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavisi barsak hastalığının tedavisi, topikal - sistemik steroiddir.

SPONDİLOARTRİTLER

Spondiloartrit (SpA); aksiyel tutulumun ön planda olduğu, periferik eklemler içerisinde de daha çok alt ekstremitte büyük eklemlerinin asimetric olarak etkilendiği, bunun dışında ortak göz, mukoza ve deri belirtilerinin olduğu, seronegatif bir grup hastalığa verilen ortak addır. Günümüzde SpA’ler içerisinde sayılan belli başlı hastalıklar şunlardır:

1. Ankilozan spondilit (AS)
2. Psoriyatik artrit (PsA)
3. Reaktif artrit (ReA)
4. İnflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artrit (Enteropatik artrit)
5. Belirlenemeyen SpA (bSpA)

SpA ve AS'de Sınıflandırma Kriterleri

Günümüzde AS sınıflandırması için en sık kullanılan kriterler "Modifiye New York Kriterleri"dir (Tablo 4) [32]. Bu kriterler özellikle araştırmalarda, çalışmaya alınan AS'li hastaların standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla kullanılmaktadır. "Modifiye New York Kriterleri" nin özgüllüğü yüksek olmakla birlikte yetersiz kaldıkları noktalar vardır. Bunlardan biri; bu kriterlerde tanı için mutlaka radyolojik olarak sakroiliitin varlığı gerektiğinden, henüz radyolojik sakroiliitin gelişmediği erken dönemdeki hastalara "Modifiye New York Kriterleri" ile tanı konulamamasıdır. Ayrıca günümüzde tek başına AS'den ziyade tüm SpA'ları içerisine alan sınıflandırma kriterlerinin kullanımı, AS dışındaki olguların da farkına varılabilirliğini arttırması açısından önemlidir. Gerçekten özellikle epidemiyolojik açıdan bakıldığında tüm grubu tek bir hastalık olarak ele almak yararlıdır. SpAler için geliştirilmiş olan "Amor" [33] ve daha çok kabul gören "Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)" [1] kriterleri epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3. AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri

<p>A. Klinik Kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve sekse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması <p>B. Radyolojik Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
<p>Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri</p> <p>Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter</p>

Tablo 4. SpA için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

<ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar omurga ağrısı <p style="text-align: center;">VEYA</p> <ul style="list-style-type: none">• Sinovit (Daha çok alt ekstremitelerde veya asimetrik artrit) <p style="text-align: center;">VE</p> <ul style="list-style-type: none">• Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:<ul style="list-style-type: none">Pozitif aile öyküsüPsoriyazisİnflamatuvar barsak hastalığıAlterne gluteal ağrıEntezitAkut diyare veya üretrit veya servisitRadyografik sakroiliit

AS ve SpA Prevalansı

AS ve SpA prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda 3 yöntem kullanılmıştır: İlki, çalışılan bölgede hastaneye başvuran hastaların medikal kayıtlarının incelenmesi; ikincisi, HLAB27 (+) kişilerden randomize seçilen örneklerin (çok büyük sıklıkla kan vericileri) klinik bakışı ve sonuçların genel nüfusa uyarlanması; üçüncüsü ise çok sayıda kişi içeren populasyon taramalarıdır.

Beyaz ırktaki SpA prevalansı % 1.9, AS prevalansı % 0.86 olarak bildirilmiştir [34]. Ancak prevalans çalışmalarının sonuçları, başta coğrafi ve genetik farklılıklara, bunun dışında değişik çalışma yöntemleri ve sınıflandırma kriterlerinin kullanılmasına bağlı olarak değişmektedir. SpA sıklığı HLA-B27 sıklığının %25-40 olduğu Eskimolar'da % 2.5 olarak saptanmıştır [35]. HLAB27 prevalansının sadece %0.5 olarak bildirildiği Japonya'da SpA sıklığının da çok düşük bulunması ise şaşırtıcı değildir [36].

Türklerde AS ve SpA sıklığını araştıran çalışma sayısı fazla değildir. Daha önce askerlerde yapılan bir çalışmada AS sıklığı % 0.14 bulunmuştur [37]. Balçova-Narlıdere bölgesinde 20 yaş ve üstündeki erkek ve kadınlarda yapılan populasyon çalışmasında ise; Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet standardizasyonu yapılarak bulunan SpA sıklığı %1.05 ve AS sıklığı %0.49'dur

[38].

Hastane kayıtlarıyla yapılan çalışmalarda, AS'li hastaların cinsiyet ayırımında çok belirgin bir erkek üstünlüğü gözlenmektedir. Ancak, ilk çalışmalarda bildirilen 10-20/1 şeklindeki erkek/kadın oranı kuşkuyla karşılanmalıdır. Çünkü bu raporların çoğu askeri hastane kayıtlarından gelmektedir. Ayrıca bel ağrısı nedeniyle başvuran kadınların AS düşünülerek hastaneye yönlendirilme olasılığı erkeklere göre daha düşük olabilir. Gerçekten, populasyon taramaları ile AS'in kadınlarda daha nadir bir hastalık olarak düşünülmemesi gerektiği gösterilmiş, erkek/kadın oranı 5/1 olarak bildirilmiştir [39]. Yeni çalışmalarda ise bu oran iyice azalmıştır (2-3/1) [40].

İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yapılan çalışmada ise AS için kadın/erkek oranı 1.2 olarak bulunmuştur. SpA'ler ise kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır (E/K=0.7) [38]. Hastalık paterni cinsiyete göre değişiklik göstermekte, bu durum da AS'in kadınlarda daha zor tanınmasına neden olabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başladığı [41], daha hafif seyrettiği [42] ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu [43] bildirilmiştir. Radyolojik değerlendirmede sakroiliitin kadınlarda (%68) erkeklere (%44) göre daha sık ($p<0.05$) saptanmış olmasına karşın "bambu omurga" görünümü kadınlarda daha az sıklıkta (erkeklerdeki %34'e karşılık %12; $p<0.008$) bulunmuştur [43].

Ankilozan Spondilit

Klinik Bulgular

Hastalık genellikle sinsi başlar ve hastalar, yakınmalarının başladığı yeri ve zamanı tam belirleyemezler. AS'in klinik belirtilerini, iskelete ve iskelet dışı sistemlere ilişkin olarak ayırabiliriz (Tablo 5):

Tablo 5. AS'in Klinik Belirtileri

İskelete ilişkin

Sakroiliit ve spondilit

Kök eklemlerin artrit (omuz, kalça)

Periferik eklem artrit

Entezit

İskelet dışı sistemlere ilişkin

Akut interior üveit

Kardiyovaskuler tutuluş

Akciğer tutuluşu

Cauda equina sendromu

Osteoporoz/vertebral kırık
Spondilodiskit

Enterik mukozal lezyonlar
Amiloidoz

AS'in en erken ve en tipik belirtisi, sakroiliyak eklemlerde başlar ve hastalar yer değiştiren gluteal ağrıdan yakınır. Aynı zamanda kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir [44]. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrıları artar; zaman zaman gece uykudan uyandırır. Sabahları uzun süren bel-sırt tutukluğu görülür. Hareket ile rahatlama sağlanabilir, ağrı azalır. NSAİ'lara dramatik yanıt alınması tanıda yardımcı önemli bir özelliktir.

Tablo 6. İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri [45]

- 40 yaşından önce başlaması
- Sinsi başlangıç
- En az 3 ay sürmesi
- Sabahları ve uzun dinlenme sonrası bel tutukluluğunun artması
- Egzersiz ile düzelmesi

*Beş kriterden 4'ünün varlığında İBA tanımı yapılmaktadır.

Radyolojik Bulgular

Sakroiliit, genellikle iki taraflı olarak, eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1 /3 kısmından başlar. Erken dönemde eklem yüzlerinin netliğini yitirmesi (1. derece), ardından eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklem iki yüzeyinde skleroz; hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma, son dönemde de eklem aralığının kapanması ve ankiloz (4. derece) görülür [46].

İntervertebral disklerin, anulus fibrozis deneni dış tabakasının vertebra köşelerine yapıştığı yerlerdeki entezit, osteit sonucu gelişen erozyon ile vertebranın üst ve alt sivri köşeleri erode olunca, normalde bulunan ön kenar konkavitesi kaybolur ve "kare vertebra" oluşur. Ardından, anulus fibrozisin dış kenarı boyunca ilerleyen kemikleşme, vertebralar arası ince kemik köprüler oluşturur. Bu kemik köprülere sindesmofit adı verilir. Asendan (aşağıdan yukarıya) bir şekilde ilerlerler. Buna karşın, reaktif artrit (ReA) ve psoriatik artrit (PsA)'te ise, nonmarjinal ve asimetrik kaba sindesmofitler görülür. [47]

Ayırıcı Tanı

AS tanısında, toplumda oldukça yaygın olan bel ağrısı ve nedenlerinin

gözden geçirilmesi gerekir. Aslında daha sık olması nedeniyle hemen her bel ağrısı mekanik bel ağrısı olarak değerlendirilmekte, İBA'ları hastalarda iyi bir öykü alınamaması nedeniyle gözden kaçmaktadır. Ne yazık ki, günlük pratikte, bel ağrısı olan hastaların büyük kısmında lomber MR çekilmekte ve bu incelemede tesadüfen bulunan ama hastadaki bel ağrısının nedeni olmayan disk patolojileri hastanın tanısı olabilmektedir [48] . Bel ağrıları;

- Omurgaya ilişkin; travmatik, yapısal (dejeneratif ve diskopatik), yangısal, metabolik, enfektif, neoplazik patolojiler ve diğer kemik lezyonları sonucu gelişebilir.

- Omurgaya ilişkin olmayan bel ağrıları ise nörolojik, damarsal, iç organlar veya psikojenik kökenli olabilir.

Yangısal olmayan bel ağrıları hareketle artar, dinlenince rahatlar; göğüs ekspansiyonu, lomber vertebraların yanlara fleksiyonu bozulmamıştır ve ESH genellikle normaldir.

Omurga hareketlerini kısıtlayan önemli bir diğer hastalık, diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DISH) veya ankilozan hiperostoz (Forestier Hastalığı)'dur. Diabetes Mellitus ve diğer bazı metabolik hastalıklarla da sık birliktelik gösteren bu hastalık, geç yaşta başlaması, sakroiliit yapmaması ve akıcı biçimde ön spinal ligaman kemikleşmesi ve HLA B27'nin olumsuz olması ile AS'den ayrılır [48].

Tedavi

Hastanın ve yakınlarının hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve eğitimin tedavideki yeri çok önemlidir. AS'li hastanın tedavisindeki amaç, semptomları düzeltmek, duruşu, hareketi, göğüs ekspansiyonunu ve çevre eklemleri korumaktır.

İlaç tedavisindeki ilk ve en önemli yeri nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar alır. Bu ilaçlar, AS'li olgunun sabah tutukluğu ve ağrısını azaltır, egzersizlerini yeterli olarak yapabilmesini sağlar [49]. Amor'un SpA sınıflandırma kriterlerine göre, NSAİİ'ların optimal antiinflamatuvar dozda verilmesinden sonra, 48 saat içinde, ağrı ve sabah tutukluğunda düzelme olup; ilaç kesildikten sonra 48 saat içinde klinik semptomların başlaması, SpA'ler için anlamlı bir göstergedir [33].

Yapılan çeşitli çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmekle birlikte; genel olarak salazopirin periferik artrit üzerinde olumlu etkisinin olabileceği,

metotreksatın ise AS için etkili bir tedavi şekli olmadığı kabul edilmektedir [50].

AS tedavisinde, uzun süreli sistemik KS'lerin de pek yeri yoktur. Ancak dirençli AS'lerde yararlı olabilir. Pulse metilprednizolon, 15 mg/kg/gün dozda 3 gün üstüste verildiği zaman; akut atak, ağrı ve kısıtlılık geçici de olsa düzelebilmektedir [49]. Lokal KS tedavi, periferal eklem hastalığı veya entezin yerel tedavisi için kullanılabilir. Hatta sakroiliit için, sakroiliyak eklem içine KS enjeksiyonları yapılmaktadır. Akut ön üveit tedavisinde, lokal KS tedavi gerekebilir.

Son yıllarda kullanılan anti-TNFalfa tedavisi ile spinal ağrı ve sabah tutukluğu, periferal artrit ve sistemik hastalık belirtilerinde belirgin düzelmeye sağlanmaktadır, hatta radyolojik ilerleme üzerinde de olumlu etkiler gözlenmektedir. Bu amaçla halen yurtdışında 2 ilaç ruhsat almıştır. Bunlardan biri, TNFalfa'yı hedefleyen şimerik monoklonal IgG1 antikoru yapısındaki infliksimab, diğeri reseptör antagonisti olan Etanercept [75kDa IgG1 eriyik (solubl) reseptör füzyon protein]'dir [51].

Psöriyatik Artrit

Psoriasis ile birlikte bulunan ve romatoid faktör (RF) olumsuz olan yangısal artrite, psöriyatik artrit (PsA) denir. Psoriasis, beyaz ırkta prevalansı %1-2 olan yaygın bir hastalıktır. Psoriasisli olguların ortalama %5-8inde PsA gelişebilir [52].

Klinik Bulgular

Hastaların büyük çoğunluğunda (%75), psoriasis lezyonları, artritlen yıllarca önce ortaya çıkar. Buna karşın, %15'lik bir grupta, deri ve eklem bulguları birlikte başlarken, %10'luk bir grupta artrit, deri bulgularından önce görülür [53].

PsA'in 5 değişik klinik gidişi olabilir:

1. Distal interfalanjial (DİF) eklemleri tutan artrit (%8-16): En tipik formdur. Simetrik DİF eklem tutuluşu, hemen her zaman, tırnaklardaki psöriyatik değişikliklerle birlikte olur.

2.Artrit mutilans (%5): Falanks ve metakarpların osteolizisine bağlıdır. Buna "teleskopik parmak" denir. Radyolojik olarak "kalem-hokka" deformitesine neden olur.

3. Simetrik poliartrit: Tutulan eklemlerin lokalizasyonu RA'e çok benzer. Ancak RA'ten farklı olarak, yüksek sıklıkta DİF eklem tutuluşu ve "pençe eli" deformitesine götüren; DİF ve PİF eklemlerinde, kemik ankilozu geliştirmeye eğilimleri vardır . RF negatiftir .

4. Asimetrik oligoartrit (%15-40): PsA'in en sık görülen tipidir. Diz gibi büyük bir eklemle birlikte; bir-iki interfalanjial eklem tutuluşu, el veya ayak parmaklarından birinde daktilit (sosis parmak) gelişimi olur.

5. Spondilartropati: Sakroiliit (%21) ve spondilit (%40) şeklindeki bu tutuluş, çevresel eklem hastalığından yıllar sonra ortaya çıkabilir. AS'ten farklı olarak, asimetrik sakroiliit ve omurgada atlama alanlı, kaba, atipik sindesmofitler görülür . PsA'te servikal omurganın tutuluşu, saçlı deride psoriasis olan olgularda sıktır [53].

Tablo 7. PsA'i Düşündüren Klinik Özellikler

- Primer osteoartrit yok iken, DİF eklemlerinin tutulması
- Asimetrik eklem tutuluşu
- RF ve deri altı nodüllerin yokluğu
- Fleksör tenosinovit ve sosis parmak
- Ailede PsA'in veya psoriasis öyküsünün bulunması
- Tırnaklarda belirgin noktalanmalar (pitting) >20
- Aksiyel radyografi: sakroiliit, sindesmofitler (sıklıkla atipik) ve paravertebral kemikleşme
- Periferel radyografide osteopenisiz erozif artrit; özellikle uç falanksın tabanının genişlemesi ve uç falangeal osteolizis
- Psoriasis tanı kriterlerinin varlığı

Tedavi

NSAİ'lar semptomları gidermede yararlı olur. Metotreksatın hem eklem hem de deri lezyonlarına iyi geldiği bilinmektedir. Son yıllarda diğer tedavilere yanıtız hastalarda anti-TNF ilaçlar başarıyla kullanılmaktadır [54].

İBH ile İlişkili (Enteropatik) Artritler

Gastrointestinal yolun kendi hastalıkları ile birlikte ortaya çıkan, gastrointestinal sistemin patogeneizde doğrudan yer aldığı yangısal artritlere

enteropatik artrit denir. Bazı otörler tarafından İBH (ÜK ve CH) dışında yer alan, infeksiyöz enterit, intestinal bypass cerrahisi, çölyak hastalığı sonrası gelişen artrit de bu grupta ele alınmaktadır [55].

İBH ile ilişkili artrit periferik ve aksiyel eklemleri etkiler:

Periferik Artrit: ÜK ve CH olan olguların %10-20'sinde, hemen her zaman barsak hastalığından sonra başlayan ve büyük eklemleri tutan çevresel artrit görülür. CH'nda %6 olguda, özellikle çocuk ve ergenlerde, çevresel artrit 2-9 yıl sonra barsak bulguları ortaya çıkabilir. Hastalık başlama yaşı genellikle 25-44 arasındadır. Kadın erkek oranı eşittir. ÜK veya CH kliniğinde peritoneal apse, eritema nodozum (EN), üveit, piyoderma gangrenozum gibi komplikasyonlar eklendiği zaman, artrit daha sık gelişir.

Artrit ani başlayıp, gezici, yıkımsız oligoartrit atakları şeklinde birkaç ay veya yıl sürebilir. Sosis parmak, entezit bilinen bulgulardır. CH'nda kolonun tutulması, çevresel artrit sıklığını artırır ve hasta kolon segmentinin çıkarılmasının eklem üzerine olumlu etkisi azdır. Oysa, ÜK aktivasyonu ile artrit atakları paralellik gösterir ve kolektomi sonrası artrit suskunlaşabilir [56].

Aksiyel Tutulum: Her iki hastalığın aksiyel tutulumu benzer. Sıklıkla sessizdir ve barsak belirtilerinden önce, sonra veya birlikte başlangıç gösterebilir. Kadın/erkek dağılımı eşittir. Sakroiliit %10-20, spondilit %7-12 sıklıkta görülür, ancak sublinik tutuluş nedeniyle bu oranlar daha yüksek olabilir. Hasta barsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması, aksiyel tutuluşu etkilemez [57]

Radyografi

İki taraflı sakroiliit ve vertebralara marginal bağlanan ince sindesmofitleri ile karakterli spondilit, primer AS'ten ayrılamaz. Metakarpofalangeal ve metatarsfalangeal eklemlerde nadiren erozif değişiklikler tanımlanmıştır, ancak RA'ten farklı olarak osteoporoz bulunmaz, yeni kemik profilerasyonları bulunabilir ve asimetrik ve oligoartiküler tutuluş gösterir.

Tedavi

Diğer SpA'e benzer şekilde çevresel artrit ve spondilit için ilk akla gelen ilaçlar NSAİİ'dir. Monoartrit atakları için, eklem içi KS'ler kullanılabilir. ÜK ve CH'ndaki kolon tutuluşu için kullanılan sülfasalazin, özellikle barsak yangısı da bulunduğu zaman, çevresel artrit tedavisi için etkili bir ilaç konumundadır .

Oral KS'lerin, çevre eklem üzerine etkileri olmakla birlikte, aksiyel

semptomlara etkisi yoktur. Barsak semptomları için de sistemik KS kullanılması gerekebilir [55].

Crohn hastalığında olduğu gibi CH ile birlikte olan lokomotor belirtilerde anti-TNF alfa monoklonal antikoru olan infliksimab başarı ile kullanılmaktadır. [58]

FİBROMİYALJİ SENDROMU

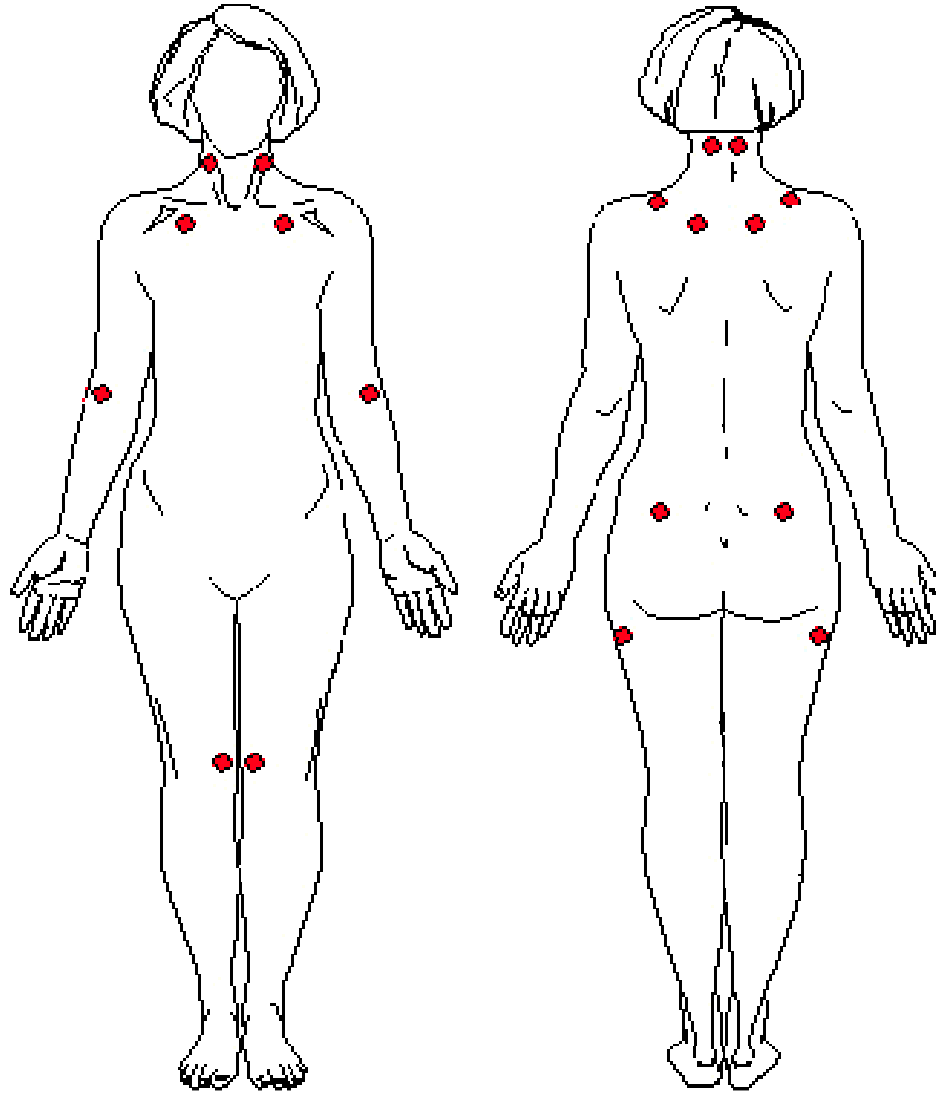
Fibromyalji sendromu (FMS), aksiyal bölge dahil, vücudun dört kadranında yaygın ve kronik (>3 ay) ağrıya neden olan ve fizik muayenede 18 hassas noktadan 11'inin pozitif bulunması ile karakterize bir hastalıktır. Bu kriterler Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1990 yılında belirlenmiştir [59].

Üzerine yaklaşık olarak 4 kg'lık bir basınç uygulandığında, hastanın ağrıdan yakındığı anatomik bölge hassas nokta olarak tanımlanmıştır. Kontrol noktaları FMS'da hassas değildir, ancak somatizasyon bozukluklarında ağrılıdır. Bu noktalar alın ortası, birinci parmak tırnağı, önkol volar yüzü ve uyluk ön yüzüdür [60].

Erişkin popülasyonda fibromiyalji prevalansı %0.5-5 arasında değişmektedir. Kadınlar tüm hastaların % 70-79'unu oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 35-40'dır ve 10 ile 55 arasında değişebilir. Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Depresyon, stres ve uyku bozuklukları, halen etyolojik rolleri açısından araştırılmaktadır. Birçok çevresel faktörün FMS'nu tetiklediği kabul edilmektedir. Bunlar fiziksel travmalar, emosyonel baskılar, infeksiyonlar, endokrin bozukluklar ve immün stimülasyonu içerir. Üç aydan uzun süren yaygın ağrı, ana semptomdur. Diğer semptomlar sabahları belirgin olan yorgunluk, dinlendirici olmayan uyku, subjektif yumuşak doku şişliği, paresteziler, Raynaud fenomeni, gerilim tipi baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, dismenore, kadın üretral sendromu, depresyon ve anksiyetedir [61].

Hastaların fizik bakışında hem eklem muayenesi, hem adale kuvvetleri normal sınırlar içerisindedir. Dokuz çift hassas nokta değerlendirilir. 18 hassas noktadan 11'inin pozitif bulunması FMS tanısı için gereklidir. Bu hassas noktalar oksiput, alt servikal, trapezius, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, major trokanter ve diz bölgesindedir (Şekil 1). Laboratuvar testleri normaldir ve FMS'nu taklit eden hastalıkların dışlanması amacıyla uygulanır.

Şekil 1: FMS'nda Hassas Noktalar



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, Nisan 2005–Ağustos 2005 tarihleri arasında yapıldı. DEÜTF Gastroenteroloji bölümü, “İnflamatuvar Barsak Hastalığı Polikliniği”nde izlenmekte olan ve ÜK [21] ve CH [20] tanı kriterlerini dolduran 150 hasta, SpA grubu hastalıklar ve FMS açısından incelenmek üzere Romatoloji polikliniğine çağrıldı.

İBH’lı olgulardaki yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı, hastalık lokalizasyonu, varsa komplikasyonlar, hastalığın aktivitesi ve daha önceki aktivite tarihleri, halen kullanılmakta olan ve daha önce kullanılmış olan tedaviler ve tarihleri; hasta ile görüşme, dosyasının incelenmesi ve hastayı izleyen gastroenteroloji hekiminden bilgi alınması sonrasında kayıt edildi. Hastalık lokalizasyonu ve şiddeti, dosyalarda yer alan son endoskopi sonuçlarına göre işlendi. ÜK’li hastalardaki Truevole Witts aktivite kriterlerine [13] göre değerlendirilen hastalık aktiviteleri kaydedildi.

Hastalarda SpA yönünden değerlendirmeye bel ağrısını, bel ağrısı tanımlayanlarda da inflamatuvar bel ağrısı (IBA) özelliklerini araştıran sorularla başlandı. IBA tanısı, Calin ve ark. tarafından öne sürülen kriterlere göre konuldu [45]. Periferik artrit (PA) varlığı, daha önce veya muayene sırasında, en az bir eklemdede ağrı ve şişlik olup olmadığı, daha önce olmuşsa hekim tarafından görülüp görülmediği sorularak araştırıldı. Hasta dosyası bu yönden incelendi. Öyküyle ve/veya araştırma sırasındaki veya önceki muayenelerde en az bir eklemdede ağrı ve şişliği olan olgularda PA olduğu kabul edildi. Artritin tipi, ortaya çıkış zamanı ve paterni, süresi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırıldı.

Hastalarda gezici gluteal ağrı, entezit, üveit, psöriyazis (Ps), eritema nodozum, piyoderma gangrenozum ve öncül gastrointestinal veya genitoüriner infeksiyon varlığı öykü alınarak, dosyalar incelenerek ve muayene ile araştırıldı. Psöriyazis ve üveit tanısı için, hastanın daha önce veya araştırma sırasında ilgili hekim tarafından tanı alması şartı arandı.

Topuk ağrısı tanımlayanlarda ve/veya muayenede, topukta Aşil tendonu veya plantar fascia yapışma yerinde basmakla ağrı veya şişlik, kızarıklık saptananlarda entezit varlığı kabul edildi.

Ailede SpA grubu hastalık ve İBH, üveit ve psöriyazis öyküsü araştırıldı.

Tüm hastalarda standart yöntemlerle [62] omurga ve göğüs kafesinin hareket yeteneğini araştıran ölçümler yapıldı. Omurganın hareketliliği; modifiye Schober testi, el-yer mesafesi, bel lateral fleksiyonu ve ekstansiyonu, servikal öne ve yanlara fleksiyon ve ekstansiyon ile, göğüs kafesinin hareket yeteneği, göğüs ekspansiyonu ile ölçüldü. FMS açısından ağırlı noktaların varlığı araştırıldı.

Tüm İBH'lı hastalarda, SpA tanısı için gerekli öykü ve fizik muayeneyi içeren ilk değerlendirme işlemi, İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi tarafından yapıldı. İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi değerlendirme öncesi, bu amaçla Romatoloji uzmanı tarafından eğitildi. Hastalar ilk değerlendirme sırasında, iki Romatoloji yan dal uzmanlık öğrencisine danışıldı; gerekli olanlarda radyolojik incelemeler istendi.

İBA tanısı alanlarda (İBA kriterlerinden en azından 4'ünü dolduranlarda) [45] veya periferik artrit öyküsü / bulgusu olanlarda ya da fizik bakıda omurga hareketlerinde veya göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık saptananlarda, pelvis grafisi, lumbosakral, dorsal ve servikal omurga grafileri ve enteziti olanlarda topuk grafileri çekildi.

Pelvis grafileri, hastaların kimliklerini ve klinik bulgularını bilmeyen romatoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek, daha önceden tanımlanmış kriterlere göre 0 ve IV arasında derecelendirildi [63]. Ardından İç hastalıkları uzmanlık öğrencisi ve Romatoloji uzmanı, hastaların klinik ve radyolojik bulgularını birarada değerlendirerek bu hastaların SpA, AS ve FMS tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığını araştırdı. SpA tanısı için ESSG kriterleri [1] (Tablo 5); AS tanısı için "Modifiye New York" kriterleri [32] (Tablo 6) kullanıldı. Fibromyalji sendromu (FMS) tanısı ACR 1990 kriterlerine göre konuldu [59].

4. SONUÇLAR

Gastroenteroloji/İnflamatuvar Barsak Hastalığı polikliniğinde İBH tanısıyla izlenen ve çalışmaya çağrılan 150 hastadan 122'si Romatoloji polikliniğine başvurdu. Diğer hastalar taşınma-adres değişikliği, vefat, yakınlarının hastalığı ve çalışmayı kabul etmeme gibi nedenlerle gelemedi. Klinik olarak incelenen 122 hastanın 28'i (%23) Crohn Hastalığı (19 kadın, 9 erkek), 94'ü (%77) Ülseratif Kolit (46 kadın, 48 erkek) tanısı ile izlenmekte idi. Crohn Hastalığı olan 28 olgunun ortalama yaşı $41,4 \pm 14,1$ (18-78); Ülseratif Koliti olan 94 olgunun ortalama yaşı $46,8 \pm 15,3$ (16-85) olarak saptandı. İBH'nda hastalık semptom başlangıcından itibaren çalışma dönemine kadar kadar geçen süre (hastalık süresi) 107 olguda değerlendirilebildi ve ortalama hastalık süresi $61,0 \pm 60,6$ (1-300) ay bulundu (15 olgu sağlıklı bilgi alınamadığı için değerlendirme dışında bırakıldı). ÜK olgularındaki ortalama hastalık süresi $65,1 \pm 61,8$ ay, CH olgularındaki ortalama hastalık süresi $47,1 \pm 55,6$ ay idi.

CH'nda tutulan GİS lokalizasyonuna göre dağılımın şu şekilde olduğu görüldü: 2 olguda (%7,1) üst GİS, 6 olguda (%21,4) terminal ileum, 12 olguda (% 42,9) ileokolon, 8 olguda (% 28,6) kolon tutulumu.

ÜK'te tutulan GİS lokalizasyonuna göre dağılımın ise şu şekildeydi: 40 olguda (%42,6) distal kolit; 32 olguda (%34) sol kolit; 22 olguda (%23,4) pankolit şeklindeydi. ÜK'te hastalık aktivitesi 25 olguda (%26,6) hafif şiddette; 57 olguda (%60,6) orta şiddette; 12 olguda (%12,8) şiddetli olarak bulundu. UK ve CH olgularının özellikleri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit Olgularının Özellikleri

	Crohn Hastalığı (n: 28)	Ülseratif Kolit (n: 94)	İBH (n: 122)
Cinsiyet (K / E)	19 / 9	46 / 48	65 / 57
Yaş ort ± SD (aralık)	41.4 ± 14.1 (18-78)	46,8 ± 15.3 (16-85)	44.1 ± 14.7 (16 - 85)
IBH Süresi ort ± SD (ay)	47.1 ± 55.6	65.5 ± 61.8	61 ± 60.6
Lokalizasyon (n %)			
Proktit		40 (42.6)	
Sol kolit		32 (34)	
Pankolit		22 (23.4)	
Üst GIS	2 (7.1)		
İleum	6 (21.4)		
İleokolon	12 (42.9)		
Kolon	8 (28.6)		
Hastalık Şiddeti			
Hafif		25 (26.6)	
Orta		57 (60.6)	
Şiddetli		12 (12.8)	

İBH'lı olgulardan 106'sı (%86) medikal tedavi almaktaydı. Toplam 93 (%76) olgu Meselazine preperatı ile tedavi edilmekte idi. Geri kalan % 10 kadar olgu da diğer tedavileri almakta idi. Verilen tedaviler ve oranları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışmamızda 122 İBH Olgusunda Uygulanan Tedaviler

Uygulanan Tedavi	CrohnHastalığı n (%)	Ülseratif Kolit n (%)	İBH n (%)
Slf	10 (33.3)	61 (64.9)	71 (58.2)
Slf+steroid	4 (14.3)	5 (5.3)	9 (7.4)
Slf+steroid+AZA	2 (7.1)	1 (1.1)	3 (2.5)
Mtx+Slf	2 (7.1)	0 (0)	2 (1.6)
SSZ	0 (0)	3 (3.2)	3 (2.5)
Slf+AZA	5 (17.9)	1 (1.1)	6 (4.9)
Slf+Steroid+Mtx	1 (3.6)	0 (0)	1 (0.8)
SSZ+AZA	2 (7.1)	0 (0)	2 (1.6)
Steroid+AZA	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)
AZA	1 (3.6)	1 (1.1)	2 (1.6)
Asacol	0 (0)	3 (3.2)	3 (2.5)
Mtx	0 (0)	2 (2.1)	2 (1.6)
Slf+SSZ	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.8)
Tedavisiz izlem	1 (3.6)	15 (15.8)	16 (13.1)

Tüm İBH olgularının 35'i (%28.7) ESSG kriterlerine göre SpA tanısı aldı. SpA tanısı alan 35 olgunun (24 kadın, 11 erkek) yaş ortalaması 42.2 ± 11.9 (20-70) idi. SpA tanısı alan 35 olgunun 16'sı (% 57.1) CH, 19'u (% 20.2) ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p: 0.000).

SpA tanısı alan olguların 25'inde İBA, 19'unda PA, 9'unda hem İBA hem PA vardı.

Toplam 42 hastada AS tanısı için pelvis grafisine gereksinim duyuldu; 36 (%29.5) olguya radyolojik inceleme yapıldı. Araştırma öncesi Romatoloji polikliniğinde 3 hastada sakroiliit tanısı için SİE MR çekilmişti. Bunlardan sadece birinde sakroiliit saptanmıştı.

122 İBH'lı olgudan 10'u (%8.2) Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı aldı. Bu olgular aynı zamanda ESSG kriterlerini de doldurmaktaydılar. Böylece AS tanısı alan olguların, SpA olgularının %28.6'sını oluşturduğu görüldü.

AS tanısı alan 10 olgunun (6 kadın, 4 erkek) yaş ortalaması 36.6 ± 11.6 (23-50) idi. Bu 10 olgudan 4'ü (%14.3) CH, 6'sı (%6.4) ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p:0.2).

10 olgunun 6'sında radyolojik olarak bilateral grade 2 sakroiliit, 2'sinde unilateral grade 3 sakroiliit ve 2'sinde bilateral grade 4 sakroiliit saptandı. Son 2 olguda aynı zamanda AS ile uyumlu spinal bulgular (ince sindesmofit oluşumu, bambu kamışı, spinal ankiloz) da eşlik etmekte idi.

AS tanısı alan olguların 4'ünde PA (% 40) vardı. AS olan grupla olmayan grup arasında PA oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.03).

İBH'na eşlik eden SpA'i ve AS'i olan olguların özellikleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: İBH'na eşlik eden SpA'i (ESSG kriterlerine göre) ve AS'i (Modifiye New York kriterlerine göre) olan Olguların Özellikleri

<u>Olgu</u>	<u>Yas</u>	<u>Sex</u>	<u>Tanı</u>	<u>IBA/PA</u>	<u>Pelvis X-Ray</u>	<u>M. New York Kriterleri</u>	<u>Diğer Özellikler</u>
1	52	K	SpA	PA	N/A	-	Eritema Nodosum
2	49	K	SpA	PA	N	-	Entezit
3	70	K	SpA	IBA,PA	N	-	Entezit, üveit
4	31	K	SpA	PA	N	-	Üveit
5	45	K	SpA	PA	N/A	-	Üveit, Ailede IBH
6	45	K	SpA/AS	IBA,PA	Bilat Grade 2	+	Entezit
7	25	K	SpA/AS	IBA,PA	Unilat Grade 3	+	Entezit, spinal mobilite kısıtlı
8	39	E	SpA	IBA,PA	N	-	Entezit
9	36	K	SpA	IBA,PA	N	-	
10	40	K	SpA	IBA,PA	N	-	
11	41	E	SpA	PA	N	-	Entezit
12	31	K	SpA	PA	Unilat Grade 1	-	Entezit
13	50	K	SpA/AS	IBA,PA	Bilat Grade 2	+	Entezit, Ailede IBH, T.expansiyonu ve spinal mobilite kısıtlı
14	25	E	SpA/AS	IBA,PA	Bilat Grade 2	+	Entezit, T.expansiyonu ve spinal mobilite kısıtlı
15	40	K	SpA	IBA,PA	N/A	-	
16	46	E	SpA	PA	N	-	
17	50	K	SpA	PA	N	-	Entezit
18	46	K	SpA	PA	N/A	-	
19	54	K	SpA	PA	N/A	-	
20	50	K	SpA/AS	IBA	Bilat Grade 2	+	Entezit, Ailede Ps, spinal mobilite kısıtlı
21	23	E	SpA/AS	IBA	Bilat Grade 2	+	Spinal mobilite kısıtlı
22	29	E	SpA	IBA	N	-	
23	20	K	SpA	IBA	N	-	
24	51	K	SpA	IBA	MRI ile sakroilit	-	
25	30	E	SpA/AS	IBA	Bilat Grade 4	+	Entezit, üveit, T.expansiyonu ve spinal mobilite kısıtlı
26	46	K	SpA/AS	IBA	Unilat Grade 3	+	Entezit, üveit, spinal mobilite kısıtlı
27	46	E	SpA/AS	IBA	Bilat Grade 4	+	Entezit ve spinal mobilite kısıtlı
28	26	K	SpA/AS	IBA	Bilat Grade 2	+	T.expansiyonu ve spinal mobilite kısıtlı
29	61	K	SpA	IBA	N	-	Entezit
30	39	K	SpA	IBA	N	-	Entezit
31	61	E	SpA	IBA	Unilat Grade 1	-	Entezit
32	35	E	SpA	IBA	Unilat Grade 1	-	Entezit
33	38	E	SpA	IBA	Unilat Grade 1	-	Entezit
34	49	K	SpA	IBA	N/A	-	
35	58	K	SpA	IBA	N	-	

Tüm IBH olgularının 23'ünde öykü ve dosya kayıtlarının incelenmesi ile, 2'sinde (%1.6) muayene ile PA saptandı. Bunların 5'inde, PA, SpA bulgusu olarak değil de diğer tanılarla ilişkili olduğu düşünüldüğü için değerlendirmeye alınmadı. Bir olguda gut, bir olguda osteoartrit, bir olguda ARA ve 2 olguda RA ile ilişkilendirilen PA vardı. Diğer 19 (%15.6) olgu SpA (IBHIA) olarak değerlendirildi. Bu 19 (%15.6) olgudan 11'i (%39.3) CH, 8'i ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p:0.000).

3 (%15.8) olguda hastalık tanısından önce, 4 (%21.1) olguda İBH tanısı anında, diğer 12 (%63.2..) olguda tanıdan sonraki dönemde PA ortaya çıkmıştı. Bu 19 olgudan 13'ünde (%68.4) PA, hastalık aktivasyonu ile aynı anda gelişmişti. Bir olgu 3 atak, 3 olgu 2 atak, diğer 15 olgu, tek bir atak tanımladı. Bu 19 olgudan 12'sinin (%63.2) monoartiküler, 7'sinin (%36.8) oligoartiküler tutulumu olmuştu. Poliartiküler tutulumla rastlanmadı. Beş olgu gezici, 12 olgu intermitan, 2 olgu aditif paternde tutulum tanımladı. Ortalama artrit süresi 23.9 ± 30.8 (2 -120) gün idi. 2 olguda 6 haftadan uzun süreli artrit vardı. İBH lokalizasyonu ve şiddeti ile PA oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PA özellikleri tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. PA Olgularında Tanımlayıcı Özellikler

<u>Olgu</u>	<u>Yas</u>	<u>Seks</u>	<u>Süresi (gün)</u>	<u>Artrit tipi</u>	<u>Tutulmuş Paterni</u>	<u>Tutulmuş eklemler</u>	<u>Zamanı</u>	<u>Pelvis X-Ray</u>	<u>Diğer</u>
1	49	K	15,0	Oligoa	Gezici	Sağ 1. MKF, 2. PIF, ayak bileği	Tanıda artrit, Aktivite ile	N	Entezit
2	70	K	7,00	Oligoa	Gezici			N	Entezit, üveit
3	31	K	30,0	Monoa	İntermitan	Sağ ayak bileği /el bileği	Aktivite ile	N	üveit
4	45	K	15,0	Monoa	İntermitan	Sol el bileği	Aktivite ile	N/A	üveit
5	45	K	10,0	Oligoa	Gezici	Sağ ayak bileği, sağ el bileği	IBH önce	Bilateral grade 2	Entezit
6	25	K	14,0	Monoa	İntermitan	Sol 2. PIF	IBH önce	Unilat grade 3	Entezit
7	39	E	4,0	Oligoa	Gezici	Dizler, ayak bilekleri	Aktivite ile, muayenede artrit	N	Entezit
8	36	K	42,0	Monoa	İntermitan	Sağ ayak bileği	IBH önce	N	
9	40	K	14,0	Monoa	İntermitan	Sol diz	Aktivite ile	Bilateral grade 1	
10	41	E	120,0	Oligoa	Aditif	Ayak bileği, dizler	Aktivite ile	N	Entezit
11	31	K	2,0	Monoa	İntermitan	Sol diz	Aktivite ile	Bilateral Grade 1	
12	52	K	7,0	Monoa	İntermitan	Sol diz	Aktivite ile	N/A	E. nodosum
13	50	K	30,0	Oligoa	Gezici	Ayak bilekleri, dizler	Aktivite ile	Bilateral grade 2	Entezit, Ailede IBH
14	25	E	10,0	Monoa	İntermitan	Sol diz	Aktivite ile, Tanıda artrit	Bilateral grade 2	Entezit
15	40	K	14,0	Oligoa	Aditif			N/A	
16	46	E	7,0	Monoa	İntermitan	Sağ 2. PIF	Aktivite ile	N	
17	50	K	2,0	Monoa	İntermitan	Sağ 1. MTF	Aktivite ile	N	Entezit
18	46	E	90,0	Monoa	İntermitan	Sağ 3. MKF		N/A	
19	54	K	21,0	Monoa	İntermitan	Sağ ayak bileği	Aktivite ile	N/A	

122 IBH'lı olgudan 24'ünde (%19.6) entezit, 3'ünde (%2.5) eritema nodosum (EN), 6'sında (% 4.9) üveit, 2'sinde (%1.6) episklerit saptandı. ÜK ve CH arasında üveit oluşumu açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p:0.006). Bu bulguların her iki hastalıktaki görülme oranları tablo 12'de

verilmiştir.

SpA olan grupta olmayan gruba göre üveit oluşumu istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.03). Aynı ilişki eritema nodosum ile SpA arasında yoktu. Hiçbir olguda psöriasis yoktu.

AS tanısı alan olguların 2'sinde üveit (% 20) vardı. AS'li hastalardan hiçbirinde eritema nodosum veya diğer deri bulguları ortaya çıkmamıştı.

AS olan grupla olmayan grup arasında üveit oluşumu (sırasıyla %20 ve %3.5) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.02).

PsA ve/veya ReA tanısı alan olgu olmadı.

Tüm IBH olgularınının 14'ü (%11.5) ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı aldı. FMS tanısı alan 14 olgunun (9 kadın, 5 erkek) yaş ortalaması 46.1±14.9 (25-66) idi. Bu olguların 4'ü (%14.3) CH, 10'u (%10.6) ÜK tanısı ile izlenmekteydi (p:0.5). Toplam 65 kadın IBH'lı olgumuzun 9'unda (%13.8), 57 erkek IBH'lı olgumuzun 5'inde (%8.7) FMS eşlik etmekteydi. Temel aldığımız kriterlere göre FMS saptadığımız tüm hastalarımızda aynı zamanda kronik yaygın ağrı (KYA) da vardı. Bunların dışında 8 olguda daha KYA saptandı. Böylece KYA prevalansı 22 (%18) idi. Kronik yaygın ağrı ve FMS sıklığı yönünden her iki hastalık grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. FMS her iki hastalık grubunda da kadınlarda daha sık bulunurken, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı.

FMS ve IBA arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık yaygınlığı ve lokalizasyonu ile FMS arasında ilişki yoktu.

Tablo12'de FMS ile ilgili epidemiyolojik veriler verilmiştir.

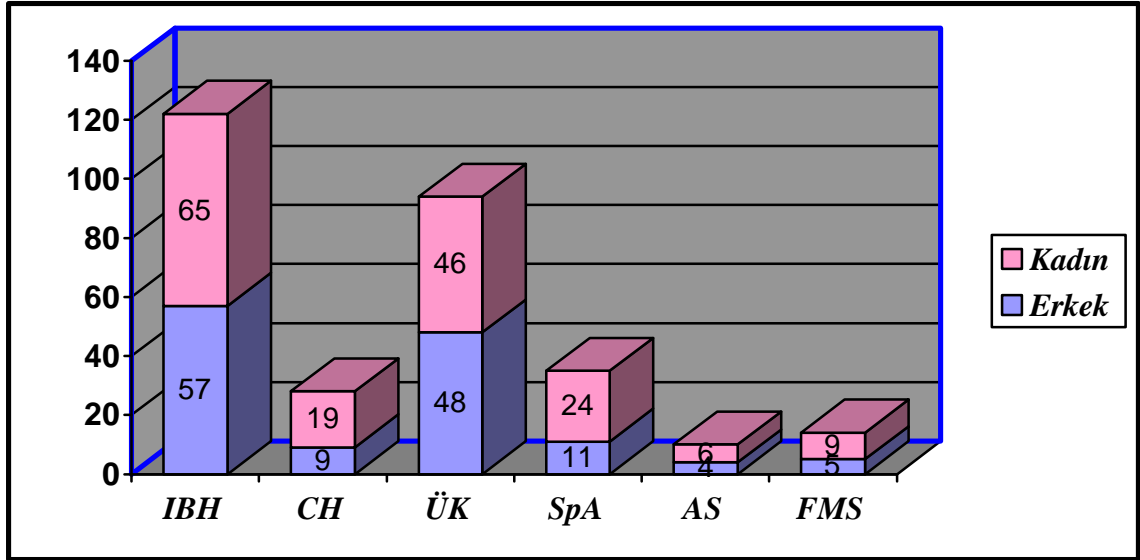
Tablo 12. ÜK ve CH'da KYA ve FM prevalansı; Epidemiyolojik Veriler

	CH n:28		ÜK n:94	
FMS n:14	E	K	E	K
Hasta sayısı (%)	1 (11.1)	3 (15.8)	4 (8.3)	6 (13.0)
Yaş ort±SD	38.75 ± 15.3		49 ± 14.5	
KYA n: 22	E	K	E	K
Hasta sayısı (%)	2 (22.2)	5 (26.3)	7 (16.6)	8 (15.2)
Yaş ort±SD	38.3 ± 13		48.6 ± 16.9	

Çalışmada değerlendirilen İBH'lı olgulardaki ve SpA, AS ve FMS tanısı

alan hastalardaki cinsiyet dağılımı grafik1’de ve IBH olgularındaki SpA, AS ve FMS tanı oranları ve diğer barsak dışı bulguların sıklığı tablo 13’te toplu olarak görülmektedir.

Grafik 1. İBH, SpA, AS ve FMS Olgularında Cinsiyet Dağılımı



Tablo 13. Eşlik Eden SpA, AS, FMS ve Diğer Barsak Dışı Bulguların UK ve CH’da Görülme Oranları

	Toplam İBH n=122 (%)	Crohn Hastalığı n=28 (%)	Ülseratif Kolit n=94 (%)
SpA	35 (28.7)	16 (57.1)*	19 (20.2)
AS	10 (8.2)	4 (14.3)	6 (6.4)
PA	19 (15.6)	11 (39.3)*	8 (8.5)
FMS	14 (11.5)	4 (14.3)	10 (10.6)
Üveit	6 (4.9)	4 (14.3) [♫]	2 (2.1)
Episklerit	2 (1.6)	1 (3.6)	1 (1.1)
Eritema nodozum	3 (2.5)	1 (3.6)	2 (2.1)

(*p ≤ 0.001) (♫ p ≤ 0.05)

ÜK ve CH’da lokalizasyon ile SPA oluşumu arasında ilişki bulunmadı.
ÜK’te hastalık şiddeti ve SpA oluşumu arasında ilişki bulunmadı.

5.TARTIŞMA

İBH'lı olgularda SpA ve AS sıklığının araştırıldığı bu çalışmada; SpA sıklığı % 28.7 ve AS sıklığı % 8.2 saptanmıştır. İlgili literatür gözden geçirildiğinde; daha önce Türk İBH'lı olgularda SpA ve AS prevalansının çalışıldığı yalnız bir araştırma bulunabilmiştir. Bu çalışmada, 162 İBH'lı olguda SpA ve AS sıklıkları sırasıyla, % 45.7 ve % 9.9 olarak saptanmıştır [64]. İki çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında, AS sıklığının benzer, ancak SpA sıklığının bu çalışmada bizim çalışmamızdakine göre daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir. Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalardaki İBH'daki SpA sıklığının %18.1-45.7 ve AS sıklığının %3.1-10 arasında değiştiği görülmektedir [64-67]. ESSG ve Modifiye New York kriterleri kullanılarak yapılmış bu çalışmaların sonuçları tablo 14'de verilmiştir. Çalışmamızda elde edilen prevalans değerlerinin bu çalışmalarda saptanan sınır değerler arasında yer aldığı görülmektedir.

Tablo 14. İBH'nda ESSG kriterlerine göre SpA ve Modifiye New York Kriterlerine göre AS Sıklığının Araştırıldığı Çalışmalar

	Salvarani et al. [65] (n=160) SpA/AS (%)	De Vlam et al. [66] (n=103) SpA/AS (%)	Palm et al. [67] (n=654) SpA/AS (%)	Türkçapar ve ark. [64] (n=162) SpA/AS (%)	Bizim çalışmamız (n=122) SpA/AS (%)
Ulseratif Kolit	17.3 / 2.0	44 / 12	20 / 2.6	42.8 / 8.3	20.2 / 6.4
Crohn Hastalığı	18.6 / 5.1	32 / 9	26 / 6.0	48.7 / 11.5	57.1 / 14.3
Toplam İBH	18.1 / 3.1	35 / 10	22 / 3.7	45.7 / 9.9	28.7 / 8.2

Farklı sonuçlara asıl olarak coğrafi, genetik ve sosyokültürel farklılıkların neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışma yöntemlerinin, kullanılan sınıflandırma kriterlerinin ve çalışmaların yapıldığı sağlık kuruluşlarının (1. basamak sağlık kuruluşu, hastane, referans hastanesi gibi) farklı olması ve tanıda yeri olan radyolojik incelemelerin, özellikle pelvis grafilerinin

yorumlanmasında kişisel farklılıkların olabilmesi de prevalans sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir.

Çalışmamızda, SpA ve AS'in CH'nda ÜK'e göre daha sık ortaya çıktığı görülmüştür (Her iki hastalık arasında SpA oranı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı iken, AS oranı açısından anlamlı fark yoktur). Diğer çalışmalarda SpA ve AS sıklığı açısından ÜK ve CH arasında fark bulunmamıştır [64-66].

Çalışmanın ilginç sonuçlarından biri; SpA tanısı alan 35 hastadan 16'sında (%45.7), tanının çalışma sırasında konulmasıdır. Bu sonuç SpA'lerdeki İBA, omurga kısıtlılığı ve periferik eklem yakınmalarının fark edilmemesi veya primer hastalığın sistemik hastalık belirtileri gibi algılanması ve eritema nodozum, üveit vb. eklem dışı bulguların, SpA olmadan da primer hastalıkta ortaya çıkabilmesiyle açıklanabilir. Ayrıca İBH için kullanılan immünoşüpresif tedaviler de SpA bulgularını baskılayıp silikleşmesine ve dikkatle aranmazsa, gözden kaçmasına neden olabilir.

Yapılan ilk prevalans çalışmalarında, tek başına AS'i olan (primer AS) hastaların cinsiyet ayırımında erkek üstünlüğü gözlenmiştir. AS'li kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başlaması [41], hastalığın ve omurga tutulumunun daha hafif seyretmesi [42] ve AS'in bir erkek hastalığı olduğu konusundaki yanlış inanış; kadınlarda daha geç tanı konmasına ve sıklığın düşük görünmesine neden olabilir. Daha sonraları yapılan populasyon taramaları ile AS'deki erkek/kadın oranı 2-3/1'e düşmüştür [40]. Günümüzde ise hem SpA'in hem de AS'in kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta ortaya çıktığını gösteren çalışmalar vardır [68]. İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yapılan erişkin populasyon çalışmasında da, AS için erkek/ kadın oranı 1.2 olarak bulunmuştur. SpA'lerin ise genel olarak kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır (E/K=0.7) [38].

İBH'na eşlik eden AS (sekonder AS) ve SpA (İBH ile ilişkili artrit)'lerde de, kadınların da en az erkekler kadar hastalığa yakalandığı görülmektedir. Türklere yapılan ilk çalışmada [64]; İBH'na eşlik eden SpA'li hastalarda K/E oranı 0.7; İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise 2.1 saptanmıştır [65]. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş, İBH'lı olgularda gelişen SpA'li hastalar içinde, kadın / erkek oranı 1.9 bulunmuştur. Aynı oran AS'li hastalar için 1.3'tür.

Bu çalışmada, İBH'lı olgulardaki PA prevalansı %15.6 saptanmıştır. Türklerin yaptığı diğer çalışmada PA sıklığı %14.8'dir [64]. İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise %10.6 saptanmıştır [65]. Daha önceki çalışma verileri de benzerdir [69]. Önceki çalışmalarda CH'nda PA görülme oranı ÜK'tekinden daha fazla bulunmuştur [70, 71]. Daha yeni bir çalışmada bu oran CH için %14, ÜK için %11 saptanmıştır[72]. Çalışmamızda CH'da PA görülme oranı ÜK'e göre istatistiksel anlamlı fark oluşturmuştur (%39.3 ve %8.5; p:0.000). Önceki Türk çalışmasında ise, ÜK ve CH arasında, PA sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır [64].

PA, genellikle alt ekstremitenin büyük eklemlerini (mono-oligoartiküler), en sık da diz eklemi tutar. Sıklıkla asimetrik, gezici özelliktedir [73]. 6-12 haftada kendini sınırlayan seyir gösterir; ancak tekrarlayıcıdır. Barsak hastalığının alevlenmesinin habercisi olabilir. Genellikle sekel bırakmadan iyileşir. Kalıcı veya ilerleyici eklem hasarı nadirdir. İBH ilişkili artrit, tipik olarak primer hastalığın tedavisine cevap verir [56]. Bu çalışmada bildirilen PA paternleri de literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmamızda, artrit, 19 olgudan yalnız 2'sinde (%1.6) muayene ile saptanmış, diğerlerinde öykü ve dosyaların incelenmesi ile bulunmuştur. Hastalık sıklığı ve muayene ile saptanabilirliği arasındaki bu şaşırtıcı fark hastalığın doğasına bağlanabilir. Ancak öykü ile alınan bilgilerin yanlış veya eksik hatırlanma olasılığı ve kayıt sistemindeki olası aksaklıklar, PA sıklığını saptamada hatalı sonuçlara neden olabilir. Daha kesin ve güvenilir sonuçlar için prospektif, uzun dönem ve popülasyon ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda PA, 3 (%15.8) olguda İBH tanısında önce, 4 (%21.1) olguda İBH tanısı anında, geri kalan 11 (%57.9) olguda ise tanıdan sonraki dönemde ortaya çıkmıştır. Diğer çalışmalarda da, PA sıklığının tanıdan sonraki izlem döneminde giderek arttığı gösterilmiştir [71, 72].

Eritema nodosumun ÜK ve CH ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Önceki çalışmalarda; İBH'da ortaya çıkan eritema nodosum sıklığı %2.5 ve %19.1 gibi değişen sıklıklarda bildirilmiştir [64, 65]. CH'da, ÜK'tekinden daha sık görülmektedir [64, 73]. Çalışmamızda bulunan EN sıklığı (%2.5) diğer bir çalışmadaki [65] sonuçlara benzerdir. Çalışmamızda, eritema nodosum ile SpA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

İBH'da ortaya çıkan üveit sıklığı için % 2.4 ile %14.2 arasında değişen

değerler saptanmıştır [26, 64, 65, 74]. Bizim çalışmamızda üveit sıklığı (%4.9) olarak saptanmış; AS'i veya SpA'i olan hastalarda üveit sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer sonucu bildiren diğer çalışmalar da vardır [72].

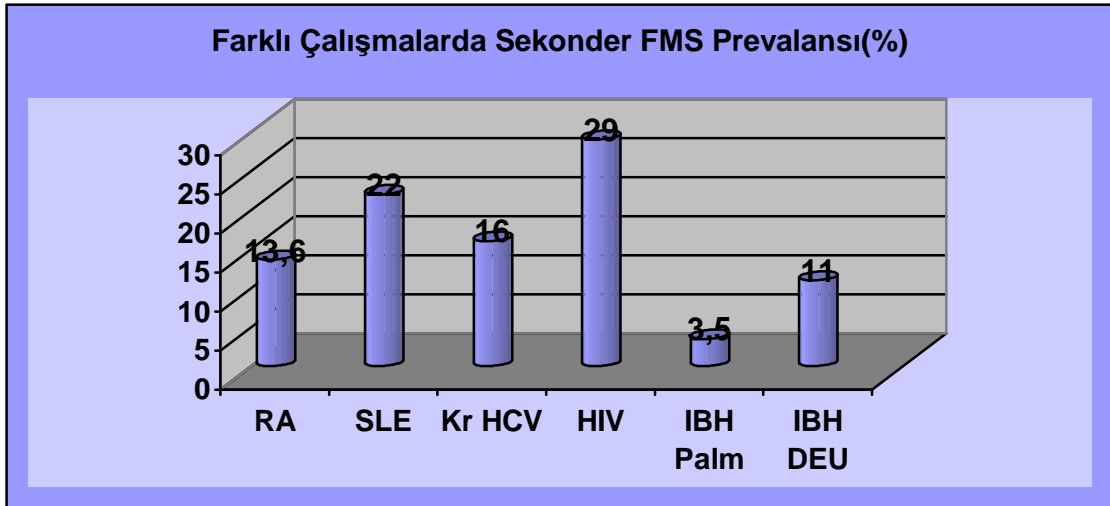
İBH'lı olgularda ortaya çıkan romatizmal bulguların barsak hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar [74, 75] olduğu gibi böyle bir ilişki saptamayan çalışmalar da [70, 71] vardır. Literatürde hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkiyi araştıran çalışma bulamadık. Bazı çalışmalarda Crohn hastalığında kolonik tutulumun PA riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştu. [25, 26, 71]. Bizim çalışmamızda, CH'da ve ÜK'te ortaya çıktığı saptanan barsak dışı bulgulardan hiçbiri bu hastalıkların lokalizasyonu ve şiddeti ile ilişki göstermemiştir.

SpA'li hastaların izlemi sırasında % 6 oranında İBH geliştiği bildirilmiştir [70]. Ayrıca kronik inflamatuvar barsak lezyonları olan SpA'li olgularda %15–25 oranında klinik olarak CH geliştiği bilinmektedir [25, 76]. Subklinik barsak inflamasyonunun SpA grubu hastalıklarda ortaya çıkan bir mukoza bulgusu mu olduğu, yoksa bu hastalarda gelişecek İBH'nın öncü bir bulgusu mu olduğunu belirleyebilmek her zaman olası olmayabilir. Sonuç olarak, bu hastalar her 2 hastalık arasındaki yakın ilişki akılda tutularak izlenmelidir.

Çalışmamızda 122 İBH'lı olguda inflamatuvar olmayan barsak dışı bulgular da araştırılmıştır. Hastaların %18'i kronik yaygın ağrı tanımlamış; %11.5'i ise FMS tanı kriterlerini doldurmuş; sekonder fibromiyalji tanısı almıştır. Hem KYA hem de FMS, CH'lı ve ÜK'li olgularda yakın sıklıkta ortaya çıkmıştır. Türklerde primer fibromiyalji sıklığı bilinmediğinden bu sonucun İBH'lı olgularda FMS sıklığının artıp artmadığı konusunda bir fikir vermesi beklenemez. Ancak bu hastalarda da fibromiyaljinin görülebileceğinin akılda tutulması hastanın değerlendirilmesi sırasında yararlı olabilir. ESSG kriterlerine göre İBA olan İBH'lı olgular SpA tanısı almaktadır. Fibromiyaljisi olan bir hasta İBA'na benzer yakınmalar tanımlayabilir ve böylece SpA tanısı alabilir. Bu çalışmada İBH'lı hastalardaki fibromiyalji sıklığı İBA ile ilişkili bulunmamıştır, ancak başka bir çalışmada, 521 ÜK'li hastada İBA ile FMS sıklığı arasında ilişki olduğu görülmüştür [6]. FMS kliniği bazen aktif hastalık bulgularıyla karışabilir; eşlik eden gastrointestinal semptomların da FMS'de görülebildiği düşünülünce klinisyenin ayırıcı tanıda ne kadar dikkatli olması gerektiği anlaşılır.

Yapılmış kohort çalışmalara bakıldığında, FMS sıklığı RA'da % 13,6 [3], SLE'de % 22 [77], kronik HCV infeksiyonunda % 16 [78] ve HIV infeksiyonunda % 29 [79] bulunmuştur. İBH'nda KYA ve FMS prevalansını araştıran pek fazla çalışma yoktur. Hasta sayısının az olduğu bir çalışmada FMS; İBH'lı hastaların % 30'unda saptanmıştır [5]. Oysa 521 İBH'lı olgu ile yapılan başka bir çalışmada bu oran yalnızca % 3,5 bulunmuştur [6]. Hastalık süresi K/E oranı ve ortalama yaş gibi özellikleriyle benzer olan bu 2 çalışmanın sonuçları arasında bu derece önemli farkın olması yöntem farklılıklarından kaynaklanabilir. Yaşanan coğrafi bölge, genetik özellikler ve eğitim durumu gibi demografik farklar da sonuçtaki farklılığa sebep olmuş olabilir. Grafik 2'te kronik romatizmal ve bazı sistemik hastalıklar ve İBH'nda FMS prevalans sonuçları görülmektedir.

Grafik 2. Farklı Çalışmalarda Sekonder FMS Prevalansı



Sonuç olarak; İBH'lı olguların önemli bir kısmında, birlikte SpA grubu hastalıkların olabildiği akılda tutulmalıdır. İBH'lı olguların izleminde; inflamatuvar omurga ve gluteal bölge ağrısı, periferik artrit, entezit gibi SpA belirtilerinin varlığı araştırılmalı, gereğinde romatolog görüşü alınmalıdır. Ayrıca; SpA tanısıyla izlenen hastalarda da, birlikte İBH'nın olabileceği veya daha sonra gelişebileceği unutulmamalıdır. Erken tanı ile zamanında tedaviye başlanması, sakatlık ve amiloidoz gibi korkulan komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. İBH ile ilişkili SpA'lerin ve AS'in kadınlarda da, en az erkeklerdeki sıklıkta ortaya çıktığının bilinmesi kadın hastalardaki tanı gecikmesini engelleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. *Arthritis Rheum*, 1991. 34(10): p. 1218-27.
2. Boyer, G.S., et al., *A comparison of patients with spondyloarthropathy seen in specialty clinics with those identified in a communitywide epidemiologic study. Has the classic case misled us?* *Arch Intern Med*, 1997. 157(18): p. 2111-7.
3. Wolfe, F., M.A. Cathey, and S.M. Kleinheksel, *Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1984. 11(6): p. 814-8.
4. Gladman, D.D., et al., *Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus*. *J Rheumatol*, 1997. 24(11): p. 2145-8.
5. Buskila, D., et al., *Fibromyalgia in inflammatory bowel disease*. *J Rheumatol*, 1999. 26(5): p. 1167-71.
6. Palm, O., et al., *Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey*. *J Rheumatol*, 2001. 28(3): p. 590-4.
7. Mendeloff, A.I., *The epidemiology of chronic inflammatory bowel disease.*, in *Inflammatory Bowel Disease*, G. Jarnerot, J. Lennard-Jones, and S. Truelove, Editors. 1992, Corona AD & Astra: Sweden. p. 17-33.
8. D., R., *Inflammatory Bowel Disease current facts and future trends*, in *Concept or puzzle in Perspectives in Gastroenterology*, G.P.a.J. Scholmerich.F.ds, Editor. 1995, Urban Schwarzenberg: Munich. p. 97-9.
9. Andres, P.G. and L.S. Friedman, *Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999. 28(2): p. 255-81, vii.
10. Odes, H.S., et al., *Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel*. *Am J Gastroenterol*, 1994. 89(10): p. 1859-62.
11. Shivananda, S., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)*. *Gut*, 1996. 39(5): p. 690-7.
12. N, T. *Inflammatory Bowel Disease in Turkey*. in *Syllabus of the 7th*

Turkish Japanese Gastroenterology day. 2000. Antalya, Turkey.

13. Truelove, S.C. and L.J. Witts, *Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial.* Br Med J, 1955(4947): p. 1041-8.
14. AT., E., *Inflamatuvar Barsak Hastalıklarının Klinik Seyri,* in *GastroenteroHepatoloji*, O. N, Editor. 2002. p. 13-24.
15. Niv, Y., et al., *Change in the extent of colonic involvement in ulcerative colitis: a colonoscopic study.* Am J Gastroenterol, 1987. 82(10): p. 1046-51.
16. Jones, H.W., J. Grogono, and A.M. Hoare, *Surveillance in ulcerative colitis: burdens and benefit.* Gut, 1988. 29(3): p. 325-31.
17. Lashner, B.A., *Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease.* Dig Dis Sci, 1992. 37(8): p. 1179-84.
18. Kav T, A.S., *Inflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tanı,* in *GastroenteroHepatoloji*, Ö. N, Editor. 2002. p. 34-47.
19. Hogan, W.J., G.T. Hensley, and J.E. Geenen, *Endoscopic evaluation of inflammatory bowel disease.* Med Clin North Am, 1980. 64(6): p. 1083-102.
20. Binder, V., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the County of Copenhagen, 1962 to 1978.* Gastroenterology, 1982. 83(3): p. 563-8.
21. Moum, B., et al., *Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists.* Scand J Gastroenterol, 1996. 31(4): p. 355-61.
22. Podolsky, D.K., *Inflammatory bowel disease.* N Engl J Med, 2002. 347(6): p. 417-29.
23. Ardizzone, S. and G. Bianchi Porro, *Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment.* J Intern Med, 2002. 252(6): p. 475-96.
24. Tunçer C, *İnflamatuvar Barsak hastalığında Extra-intestinal Bulgular,* in *Gastroenterohepatoloji*, Ö. N., Editor. 2002: Ankara. p. 25-32.
25. Greenstein, A.J., H.D. Janowitz, and D.B. Sachar, *The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients.* Medicine (Baltimore), 1976. 55(5): p. 401-12.

26. Rankin, G.B., *Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease*. Med Clin North Am, 1990. 74(1): p. 39-50.
27. Simenon, G., et al., *Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 1990. 17(11): p. 1491-4.
28. Mielants, H., et al., *The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects*. J Rheumatol, 1995. 22(12): p. 2273-8.
29. Apgar, J.T., *Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review*. Semin Dermatol, 1991. 10(3): p. 138-47.
30. Weiss A, M.L., *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*, in *Inflammatory Bowel Disease*. 1999, Churchill Livingstone. p. 623-9.
31. Knox, D.L., A.P. Schachat, and E. Mustonen, *Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease*. Ophthalmology, 1984. 91(2): p. 163-73.
32. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum, 1984. 27(4): p. 361-8.
33. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *[Criteria of the classification of spondylarthropathies]*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. 57(2): p. 85-9.
34. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. 41(1): p. 58-67.
35. Boyer, G.S., et al., *Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos*. J Rheumatol, 1994. 21(12): p. 2292-7.
36. Hukuda, S., et al., *Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society*. J Rheumatol, 2001. 28(3): p. 554-9.
37. Yenil O, U.O., Yassa K, Uyar A, Agbaba S., *[Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years]*. Z Rheumatol, 1997. 36((9-10)): p. 294-8.
38. Onen F, A.S., *Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Related Spondyloarthritis in an Urban area of Izmir Turkey*. Ann of Rheum Dis

- 2006, 2006. 65(supp II): p. 541.
39. Gran, J.T., G. Husby, and M. Hordvik, *Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway*. *Ann Rheum Dis*, 1985. 44(6): p. 359-67.
 40. Zink, A., et al., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers*. *J Rheumatol*, 2000. 27(3): p. 613-22.
 41. McBryde, A.M., Jr. and D.E. McCollum, *Ankylosing spondylitis in women. The disease and its prognosis*. *N C Med J*, 1973. 34(1): p. 34-7.
 42. Hart, F.D. and K.C. Robinson, *Ankylosing spondylitis in women*. *Ann Rheum Dis*, 1959. 18(1): p. 15-23.
 43. Braunstein, E.M., W. Martel, and R. Moidel, *Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison*. *Radiology*, 1982. 144(1): p. 91-4.
 44. MA, K., *Ankylosing Spondylitis: clinical findings*, in *Rheumatology*, D.P. Klippel JH, Editor. 1998, Mosby: London. p. 1-6.15.10.
 45. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. *Jama*, 1977. 237(24): p. 2613-4.
 46. Braun, J. and J. Sieper, *The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies*. *Curr Opin Rheumatol*, 1996. 8(4): p. 275-87.
 47. AC, B., *Spondyloarthropathies, Imaging*, in *Rheumatology*, D.P. Klippel JH, Editor. 1998, Mosby: London. p. 6.17.1-6.17.18.
 48. A:, C., *Ankylosing Spondylitis*, in *Oxford Textbook of Rheumatology*, I.D. Maddison PJ, Woo P, Glass DN., Editor. 1998, Oxford Medical Publications: Oxford. p. 1058-1070.
 49. I, H., *Ankylosing Spondylitis: Management*, in *Rheumatology*, D.P. Klippel JH, Editor. 1998, Mosby: London. p. 6.19.1-6.19.10.
 50. Akkoc, N., S. van der Linden, and M.A. Khan, *Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006. 20(3): p. 539-57.
 51. Braun, J., et al., *Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences*. *Ann Rheum Dis*, 2000. 59 Suppl 1: p. i85-9.

52. Cuellar, M.L., L.H. Silveira, and L.R. Espinoza, *Recent developments in psoriatic arthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 1994. 6(4): p. 378-84.
53. CJ., M., *Psoriatic Arthritis.*, in *Textbook of Rheumatology*, H.E. Kelley WN, Ruddy S, Sledge CB., Editor. 1993, WB. Saunders Company: Philadelphia. p. 976-984.
54. Ogilvie, A.L., et al., *Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate*. *Br J Dermatol*, 2001. 144(3): p. 587-9.
55. FA., W., *Enteropathic Arthritis*, in *Textbook of Rheumatology*, H.E. Kelley WN, Ruddy S, Sledge CB., Editor. 1993, WB. Saunders Company: Philadelphia. p. 943-960.
56. Veys EM, M.H., *Enterophati Arthritis*, in *Rheumatology*, D.P. Klippel JH, Editor. 1998, Mosby: London. p. 6.24.1-6.24.8.
57. Amor BP, T.A., *Reactive arthropathy, Reiter's Syndrome and enteric arthropathy in adults*, in *Oxford textbook of Rheumatology*, I.D. Maddison PJ, Woo P, Glass DN., Editor. 1998, Oxford Medical Publications: Oxford. p. 1037-1048.
58. Van den Bosch, F., et al., *Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms*. *Lancet*, 2000. 356(9244): p. 1821-2.
59. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee*. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(2): p. 160-72.
60. DJ., C., *Fibromyalgia*, in *Textbook of Rheumatology*, H.E. Kelley WN, Ruddy S, Sledge CB., Editor. 2001, WB Saunders Company: Philadelphia. p. 417-427.
61. DL., G., *Fibromyalgia and related Syndromes*, in *Rheumatology*, D.P. Klippel JH, Editor. 1998, Mosby: Philadelphia. p. 15.1-12.
62. Gran, J.T., *An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis*. *Clin Rheumatol*, 1985. 4(2): p. 161-9.
63. Gofton, J., *Report from the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis*, in *Population studies of the rheumatic diseases*, P. Bennett and P.H.N. Wood, Editors. 1968, Excerpta Medica: Amsterdam. p. 456-7.
64. Turkcapar, N., et al., *The prevalence of extraintestinal manifestations*

- and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. Rheumatol Int, 2006. 26(7): p. 663-8.*
65. Salvarani, C., et al., *Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. Scand J Gastroenterol, 2001. 36(12): p. 1307-13.*
 66. de Vlam, K., et al., *Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol, 2000. 27(12): p. 2860-5.*
 67. Palm, O., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). J Rheumatol, 2002. 29(3): p. 511-5.*
 68. Saraux, A., et al., *Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol, 1999. 26(12): p. 2622-7.*
 69. Scarpa, R., et al., *The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. J Rheumatol, 1992. 19(3): p. 373-7.*
 70. Orchard, T.R., B.P. Wordsworth, and D.P. Jewell, *Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut, 1998. 42(3): p. 387-91.*
 71. Veloso, F.T., J. Carvalho, and F. Magro, *Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. J Clin Gastroenterol, 1996. 23(1): p. 29-34.*
 72. Palm, O., et al., *The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). Rheumatology (Oxford), 2001. 40(11): p. 1256-61.*
 73. Gravallesse, E.M. and F.G. Kantrowitz, *Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 1988. 83(7): p. 703-9.*
 74. Lakatos, L., et al., *Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. World J Gastroenterol, 2003. 9(10): p. 2300-7.*
 75. Wright, V. and G. Watkinson, *The Arthritis of Ulcerative Colitis. Br Med J,*

1965. 5463: p. 670-5.
76. Edmunds, L., et al., *Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthritis: a controlled analysis*. J Rheumatol, 1991. 18(5): p. 696-8.
 77. Middleton, G.D., J.E. McFarlin, and P.E. Lipsky, *The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1994. 37(8): p. 1181-8.
 78. Buskila, D., et al., *Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship*. Arch Intern Med, 1997. 157(21): p. 2497-500.
 79. Buskila, D., et al., *Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection*. J Rheumatol, 1990. 17(9): p. 1202-6.