

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İBH TANISI İLE TAKİP EDİLEN PEDIATRİK HASTALARDA, EKLEM
BULGULARININ HASTALIK AKTİVASYONU İLE
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. EMRE YAHŞI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖDÜL EĞRİTAŞ GÜRKAN

ANKARA
HAZİRAN 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İBH TANISI İLE TAKİP EDİLEN PEDIATRİK HASTALARDA, EKLEM
BULGULARININ HASTALIK AKTİVASYONU İLE
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. EMRE YAHŞI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖDÜL EĞRİTAŞ GÜRKAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2024- 8768 proje numarası
ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2025

ÖNSÖZ

Bu tez sürecinde bana hem akademik hem de manevi anlamda yol gösteren, bilgi birikimiyle çalışmamı zenginleştiren; içten yaklaşımı ve anlayışıyla her zor anımda yanımda olup manevi desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ödül Eğritaş Gürkan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, akademik yaklaşımı ve pozitif iletişimiyle çalışma ortamının huzurunu sağlayan, yolumu aydınlatan çok kıymetli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun Bideci'ye ve üzerimde emeği bulunan tüm değerli öğretim üyelerine,

Bu süreçte daima yanımda olan, çalışma ortamında desteklerini ve arkadaşlıklarını esirgemeyen; birlikte omuz omuza çalıştığımız, mesleki ve insani anlamda katkılarıyla yoluma ışık tutan eşkıdemlerime,

Hayatım boyunca yanımda olan, destekleri ve dostluklarıyla benim için çok kıymetli olan Eren ve Akın'a,

Her koşulda beni destekleyen, sevgileri ve anlayışlarıyla beni yetiştiren; varlıklarıyla her daim yanımda olan aileme,

Sevgisi, emeği ve desteğiyle daima içimde yaşayan; bu özel anı onunla paylaşmayı çok istediğim, yokluğuna rağmen varlığını hep hissettiğim canım anneme,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ

KISALTMALAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	3
2.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tanı	4
2.3 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi	5
2.4 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	7
2.4.1 Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi	7
2.4.2 Ülseratif kolit için MAYO klinik skorlaması	8
2.4.3 MAYO Subskorlaması	9
2.4.4 Pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi	10
2.4.5 Mukozal inflamasyon noninvaziv indeks	12
2.4.6 SES-CD skorlaması	12
2.4.7 Paris klasifikasyonu	13
2.5 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen Bağırsak Dışı Bulgular	14
2.5.1 İnflamatuvar bağırsak hastalığında görülen bağırsak dışı bulgularda patogeneze	15
2.5.1.1 Sistemik inflamasyon ve sitokin yanıtı	16
2.5.1.2 Moleküler taklit	16
2.5.1.3 Genetik yatkınlık	17
2.5.1.4 Mikrobiyota ve disbiyozis	18
2.5.1.5 Bağırsak geçirgenliğinde artış	18
2.6 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Eklem Tutulumu	19
2.6.1 İnflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artritte patogeneze	21
2.6.1.1 Genetik yatkınlık	21

2.6.1.2 Bağıışıklık sisteminin disregölasyonu	22
2.6.1.3 Bağırsak-eklem eksenı	22
2.6.1.4 Sitokin profili	23
2.6.1.5 Moleköler taklit	23
2.6.2 İnflamatuvar bağırsak hastalığında periferel eklem tutulumu	24
2.6.2.1 Tip 1 periferel artrit	24
2.6.2.2 Tip 2 periferel artrit	25
2.6.3 İnflamatuvar bağırsak hastalığında aksiyel eklem tutulumu	28
2.6.4 İnflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili eklem tutulumuna eşlik eden diğer bulgular	31
2.6.5 Daktilit	32
2.6.6 Entezit	33
2.6.6.1 Entezit-inflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkisi	38
2.7 Spondiloatropati	40
2.7.1 Spondiloartropatilerde etiyoloji ve patogenezi	42
2.7.2 Spondiloartropatilerde klinik bulgular	46
2.7.3 Spondiloartropatilerde tanı ve sınıflandırma	49
2.7.3.1 ASAS Kriterlerine göre spondiloartropati sınıflandırması	50
2.7.3.1.1 Aksiyel Spondiloartropati	50
2.7.3.1.2 Periferel Spondiloartropati	51
2.7.4 Spondiloartropatilerde tedavi	52
2.7.4.1 Aksiyel Spondiloartropati tedavisi	52
2.7.4.2 Periferel Spondiloartropati tedavisi	55
2.7.4.3 Spondiloartropati ilişkili inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi	56
2.8 İnflamatuvar Bağırsak İlişkili Artrit ve Spondiloartropatilerde Görüntölleme	57
2.8.1 Radyografi	57
2.8.2 Bilgisayarlı tomografi	58
2.8.3 Manyetik rezonans görüntölleme	58
2.8.4 Ultrasonografi	60
3. AMAÇ VE HİPOTEZ	63
4. MATERYAL VE METOT	64

4.1 Etik Kurul Onayı	66
5. BULGULAR	67
5.1 İstatistiksel Analiz	67
6. TARTIŞMA	92
7. SONUÇ	109
8. KAYNAKÇA	111
9. ÖZET	138
10. ABSTRACT	140



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Ülseratif Kolit'te PUCAI indeksi	8
Tablo 2:	Ülseratif Kolit'te MAYO skorlaması	9
Tablo 3:	MAYO Subskorlaması	10
Tablo 4:	Pediyatrik Crohn hastalık aktivite indeksi	11
Tablo 5:	Mukozal inflamasyon noninvaziv indeksi.....	12
Tablo 6:	SES-CD skoru	13
Tablo 7:	Paris Klasifikasyonu.....	14
Tablo 8:	İnflamatuvar bağırsak hastalığında görülen bağırsak dışı bulgular.....	15
Tablo 9:	Tip 1 ve Tip 2 Periferel artritin karşılaştırılması.....	26
Tablo 10:	İnflamatuvar bağırsak hastalığında aksiyel eklem tutulumu bulguları	29
Tablo 11:	Spondiloartropati için ASAS (Assesstment in SpondyloArthritis International Society) Klasifikasyon Kriterleri.....	30
Tablo 12:	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Aksiyel ve Periferel Eklem Tutulumunun Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	31
Tablo 13:	Entezit değerlendirme skorları (LEI: Leeds Enthesitis Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)	37
Tablo 14:	Spondiloartroatilerin Klinik Alt Tipleri	41
Tablo 15:	Beş Seronegatif Spondiloartropati Alt Grubunun Demografik, Klinik, Laboratuvar, Tedavi ve Prognoz Özellikleri.....	49
Tablo 16:	Spondiloartropati için ASAS (Assesstment in SpondyloArthritis International Society) Klasifikasyon Kriterleri.....	52
Tablo 17:	Çalışmaya katılan hastalara kas-iskelet sistemi açısından sorulan sorular	64
Tablo 18:	Fizik muayenede entezit açısından değerlendirilen eklem bölgeleri.....	65
Tablo 19:	Ultrasonografi ile entezit açısından değerlendirilen eklem bölgeleri.....	66

Tablo 20: Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri, aile öyküsü ve genetik özellikleri.....	69
Tablo 21: Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, boy Z-Skor Dağılımı	71
Tablo 22: Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, boy persentil dağılımı.....	71
Tablo 23: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Artralji, Fizik Muayene ve Ultrasonografi Bulguları	73
Tablo 24: Crohn Hastalarında Artralji, Fizik Muayene ve Ultrasonografi Bulguları.....	73
Tablo 25: Ülseratif Kolit Hastalarında Artralji, Fizik Muayene ve Ultrasonografi Bulguları	74
Tablo 26: Crohn hastalığı tanısı alan grup içerisinde olguların fizik muayene ve ultrasonografi bulguları açısından frekans dağılımları.....	75
Tablo 27: Ülseratif Kolit tanısı alan grup içerisinde olguların fizik muayene ve ultrasonografi bulguları açısından frekans dağılımları	76
Tablo 28: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Ekstraartiküler Bulguların Dağılımı.....	77
Tablo 29: Crohn Hastalığı Tanısı Alan Olguların Hastalık Aktivite Skor Dağılımları	78
Tablo 30: PCDAI Aktivite Düzeyleri	78
Tablo 31: SES-CD Aktivite Düzeyleri	78
Tablo 32: MİNİ İndeks Aktivite Düzeyleri	78
Tablo 33: Crohn Hastalarında Paris Klasifikasyonu Dağılımı	79
Tablo 34: Crohn hastalığı Tanısı Alan Grup İçerisinde Olguların Nümerik Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler	81
Tablo 35: Ülseratif Kolit Tanısı Alan Grup İçerisinde Olguların Nümerik Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler	82
Tablo 36: PUCAI Aktivite Düzeyleri	82
Tablo 37: MAYO Skoru Aktivite Düzeyleri	82
Tablo 38: MAYO Subskoru Düzeyleri.....	83
Tablo 39: Crohn hastalarında aktivite indekslerine göre artralji, fizik muayene ve USG’ de entezit açısından değerlendirilmesi.....	83
Tablo 40: Ülseratif Kolit hastalarında aktivite indekslerine göre artralji, fizik muayene ve USG’ de entezit açısından değerlendirilmesi	85
Tablo 41: Ülseratif Kolit Tanısı Alan Hastalarda Laboratuvar Bulgularına Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	86

Tablo 42: Crohn tanısı alan grup içerisinde olguların demografik ve klinik özelliklerine göre hastalık aktivitesi düzeyleri	87
Tablo 43: ÜK tanısı alan grup içerisinde olguların demografik ve klinik özelliklerine göre hastalık aktivitesi düzeyleri.....	88
Tablo 44: Crohn hastalığı tanısı alan grup içerisinde fizik muayenede bulgusu olan ve bulgusu olmayan olguların demografik, klinik özellikleri ve biyokimyasal ölçümleri	90
Tablo 45: CH tanısı alan grup içerisinde USG’de bulgusu olan ve bulgusu olmayan olguların demografik, klinik özellikleri ve biyokimyasal ölçümleri	91



KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
ASA	: Aminosalisilat
ASAS	: Assessment of SpondyloArthritis International Society (Spondiloartritlerin Değerlendirilmesi Uluslararası Derneği)
BASRI	: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (Bath AS Radyoloji İndeksi)
BCL2L11	: BCL2 Like 11 (BCL2 Benzeri 11)
BMP	: Bone Morphogenetic Proteins (Kemik Morfojenik Proteinleri)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CARD15	: Caspase Recruitment Domain-containing protein 15 (Kaspaz Geri Çağırma Bölgesi İçeren Protein 15)
CD207	: CD207 Molekülü (Langerin)
CDKAL1	: DK5 Regulatory Subunit Associated Protein 1-Like 1 (CDK5 Düzenleyici Alt Birimle İlişkili Protein 1-Benzeri 1)
CH	: Crohn Hastalığı
COX	: Cyclooxygenase (Siklooksijenaz)
CRP	: C-Reaktif Protein
CsDMARD	: Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (Geleneksel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç)
DIP	: Distal Interphalangeal Joint (Distal İnterfalangeal Eklem)
DKK1	: Dickkopf-1
DR3	: Death Receptor 3 (Ölüm Reseptörü 3)
EAB	: Ekstraartiküler Bulgular
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERAP	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology (Romatoloji Dernekleri Avrupa Birliği İttifakı)
FMF	: Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

FOXO1	: Forkhead Box O1
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörü)
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IL-1	: İnterlökin-1
IL-12B	: Interleukin-12 Subunit Beta (İnterlökin-12 Beta Alt Birimi)
IL-17	: İnterlökin-17
IL-23	: İnterlökin-23
IL23R	: İnterlökin 23 Reseptör
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL8RA	: Interleukin 8 Reseptör Alfa
IRF8	: Interferon Regulatory Factor 8 (İnterferon Düzenleyici Faktör 8)
ITGAL	: Integrin Subunit Alpha L (İntegrin Alt Birimi Alfa L)
ITGB3	: Integrin Subunit Beta 3 (İntegrin Alt Birimi Beta 3)
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
JAK2	: Janus Kinaz2
KIF21B	: Kinesin Family Member 21B (Kinesin Ailesi Üyesi 21B)
KIR3DL2	: Killer Immunoglobulin-like Receptor, 3Domains, Long cytoplasmic tail, 2 (Katil immünoglobulin benzeri reseptör, 3 domenli, uzun sitoplazmik kuyruklu, 2 numaralı izoform)
LEI	: Leeds entezit indeksi
LRRK2/MUC19	: Leucine-Rich Repeat Kinase 2 / Mucin 19 (Lösın-Zengin Tekrarlı Kinaz 2 / Müsin 19)
MASES	: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MCP	: Metacarpophalangeal Joint (Metakarpofalangeal Eklem)
MHC-1	: Majör Histouyumluluk Kompleksi Sınıf I
Mİİİ	: Mukozal İnflamasyon Noninvaziv İndeks
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTP	: Metatarsophalangeal Joint (Metatarsofalangeal Eklem)
NF-Kb	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Aktive B Hücrelerinin Kappa-Hafif Zincir Gelişimini Artıran Nükleer Faktör)

NK	: Natural Killer Cell (Doğal Öldürücü Hücre)
NOD2	: Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2 (Nükleotid bağlayıcı oligomerleşme bölgesi içeren protein 2)
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OMERACT	: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (Romatoloji Klinik Çalışmalarında Sonuç Ölçütleri)
PCDAI	: Pediatric Crohn Disease Activity Index (Pediyatrik Crohn Hastalık Aktivite İndeksi)
PDE	: Phosphodiesterase (Fosfodiesteraz)
PGE2	: Prostaglandin E2
PIP	: Proximal Interphalangeal Joint (Proksimal İnterfalangeal Eklem)
PRDM1	: PR Domain Zinc Finger Protein 1 (PR Domenli Çinko Parmak Proteini 1)
PTGER4	: Prostaglandin E Reseptörü 4
PUCAI	: Pediatric Ulcerative Colitis Disease Activity Index (Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi)
S1P	: Sphingosine-1-Phosphate (Sfingozin 1 Fosfat)
SASSS	: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru)
SES-CD	: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skor sistemi)
SOCS1	: Suppressor of Cytokine Signaling 1 (Sitokin Sinyalizasyonunun Baskılayıcısı 1)
SOCS5	: Suppressor of Cytokine Signaling 5 (Sitokin Sinyalizasyonunun Baskılayıcısı 5)
SpA	: Spondiloartropati
SPARCC	: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (Spondiloartropati Kanada Araştırma Konsorsiyumu)
STAT3	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Sinyal Aktarıcı ve Transkripsiyon Aktive Edici 3)
Th17	: T helper 17 (T yardımcı hücre 17)
TIMP3	: Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 3 (Doku Metalloproteinaz İnhibitörü 3)
TNFR1	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü 1

TNFSF15	: Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 15 (Tümör Nekroz Faktörü Süperailisi 15. Üye)
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TRADD	: TNF Receptor-Associated Death Domain (TNF reseptörü ile ilişkili ölüm bölgesi proteini)
TYK2	: Tirozin Kinaz 2
TYK2	: Tyrosine Kinase 2 (Tirozin Kinaz 2)
UBASH3A	: Ubiquitin Associated and SH3 Domain Containing A (Ubikuitin ilişkili ve SH3 Domen İçeren A)
USG	: Ultrasonografi
USP15	: Ubiquitin Spesifik Peptidaz 15
ÜK	: Ülseratif Kolit
WBC	: White blood cell (Beyaz Küre Hücreleri)
WNT	: Wingless/Integrated Proteins (Wingless/Integrated Protein Ailesi)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH); gastrointestinal sistemi etkileyen, kronik, alevlenme ve remisyonlarla seyreden immün kökenli, genetik, mikrobiyota ve çevresel faktörlerin etkilediği hastalık grubunu tanımlamaktadır. İBH, Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere iki hastalık grubundan oluşmaktadır (1).

Crohn hastalığı (CH) tüm gastrointestinal sistemi tutabilmektedir. Transmural inflamasyon görülmekte, inflamasyon ile birlikte normal bölgelerin olduğu atlamalı lezyon şeklinde tutulum izlenmektedir. Striktür ve fistül oluşumu eşlik edebilmekte ve granülom oluşumu ayırt edici özellik olarak CH’nda ortaya çıkmaktadır (2). En sık %66,5 oranında terminal ileum tutulumu görülmektedir (3).

Ülseratif Kolit’ te (ÜK) tutulum rektumdan başlamakta, inflamasyon CH’ndan farklı olarak devamlılık görülmektedir. Proktit, distal kolit, ektensif kolit veya pankolit tablosu görülebilmektedir. Yaygın olmamakla birlikte backwash ileitis şeklinde ileum tutulumu da görülebilmektedir (4,5,6).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) klinikte karın ağrısı, kilo kaybı, ishal ve eşlik eden bağırsak dışı tutulumlar (eklem, cilt, göz, karaciğer) görülebilmektedir (7,8,9). Laboratuvarında anemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) değerlerinde yükseklik, trombositoz, hipoalbuminemi ve fekal kalprotektin yüksekliği görülebilmektedir. Endoskop, kolonoskopi ve biyopsi tanısal amaçlı kullanılmaktadır (10,11).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının (İBH) insidansı 10.9/100000, prevalansı 721/100000 olarak görülmektedir (12).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) %5-50 oranında bağırsak dışı tutulum ortaya çıkabilmektedir (13). Eklem, göz, deri, hepatobiliyer organları etkileyebilmektedir. Eklem bulguları %40 oranında olmak üzere en sık görülen bağırsak dışı tutulum olmaktadır (14).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığına (İBH) eşlik eden eklem yakınmaları, pratikte eklem ağrısı, sırt ağrısı, yürümede bozukluk, eklemde şişlik, kızarıklık şikayetleri olabilmektedir. Bu çalışmada İBH tanılı hastalarda ultrasonografi (USG) eşliğinde eklem ve entezal odaklar değerlendirilecektir. İBH tanısı ile izlenen hastaların, tüm vucut eklem USG'lerinin hastalık aktivasyonunu yansıtmada bir kriter olarak kullanılıp kullanılamayacağı hakkında bilgi sahibi olmak hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit'ten (ÜK) oluşan gastrointestinal sistemin kronik nükslerle seyreden inflamatuvar bozukluklarıdır. İnsidansı ve prevalansı giderek artmakta ve %25'i 18 yaşından önce tanı konulmaktadır. Patogenezi tam anlaşılamamakla birlikte düzensiz mukozal immün yanıt, mikrobiyal disbiyoz, genetik ve çevresel faktörlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. Hastalık prezentasyonu gastrointestinal ve ekstraintestinal sistem bulguları içermekte ve değişkenlik gösterebilmektedir. İBH tanısı klinik, patolojik, endoskopik ve serolojik özelliklerin kombinasyonu ile konulmaktadır (15).

Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit'te (ÜK) her ikisinde de gastrointestinal sistemde inflamatuvar süreç eşlik etmektedir. CH'nda inflamatuvar süreç ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir bölümünde transmural ve arada sağlam dokunun olduğu atlayan lezyonlar şeklinde görülmektedir. ÜK'te inflamatuvar süreç rektum ve kolonda sınırlı olmakta ve mukozal tutulum görülmektedir (15).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) patogenezinde düzensiz mukozal immün yanıt, mikrobiyal disbiyoz, genetik ve çevresel faktörlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. İBH gelişiminde 400'den fazla gen tanımlanmıştır (16). Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık veya epitelyal fonksiyonda yer alan bu genler, immün homeostazda anahtar rol oynamaktadır. Genetik yatkınlığa bağlı olarak

bağırsak mikrobiyomuna karşı düzensiz immün yanıtın kronik inflamasyonun tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca İBH patogeneğinde diyet, antibiyotik kullanımı, anne sütü ile beslenmeme, son birkaç on yılda İBH insidansının artması ve gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülmesi gibi çok sayıda çevresel risk faktörü tanımlanmıştır (15).

2.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tanı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) öykü, fizik muayene, laboratuvar, özefagoduodenoskopi, ileokolonoskopi, histoloji ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile birlikte enterik enfeksiyonların dışlanmasıyla Porto kriterlerine göre tanı konulmaktadır (17).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) şüphesinde çeşitli semptomlar görülebilmektedir. Kanlı ishal ÜK'te en sık görülen semptom olmaktadır. CH tanısında ise karın ağrısı, ishal, açıklanamayan anemi, ateş, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi semptomlar yol gösterici olabilmektedir. Klasik karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı triadı hastaların %25'inde görülebilmektedir. bağırsak dışı bulgular %6-23 oranında 6 yaş üzerinde daha sık olmak üzere ortaya çıkabilmektedir (17).

Crohn hastalığında (CH) aftöz veya lineer ülserasyonlar en sık ileum veya kolon bölgesinde görülmekle birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilmektedir. Histolojik olarak granülomlu veya granülomsuz kronik fokal inflamasyon görülmektedir. Oral veya perianal lezyonlar, abse, fistül eşlik edebilmektedir. Ayırıcı tanı olarak CH'nda inflamasyon atlayan lezyon şeklinde görülmekte, nonkazeifikiye granülomlar eşlik etmekte ve kaldırım taşı görüntüsü

görülmektedir. Stenoz, striktür, bağırsak duvarı kalınlaşması ve luminal daralma CH'nda görülen bulgulardır (17).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanısında ileokolonoskopi, özefagogastroduodenoskopi ve çoklu biyopsi önerilmektedir (17).

Serolojide ASCA Crohn hastalığında (CH) %50-70 oranında daha sık görülmektedir. P-ANCA pozitifliği ÜK'te %60-70 oranında daha sık görülmektedir (18,19).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanısında gaita kültürü ile Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile toksini ve yüksek riskli bölelerde Giardia Lamblia gibi etkenlerin dışlanması gerekmektedir. Fakat enterik enfeksiyonlar ilk İBH atağını tetikleyebilmektedir (20,21).

Manyetik rezonans enterografi İBH tanısında ince bağırsak tutulumu ve inflamatuvar değişiklikleri saptamada kullanılabilmekte ve fistül, abse, striktür stenoz gibi komplikasyonları gösterebilmektedir (22).

2.3 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tedavi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) tedavi yaklaşımında klinik semptomları azaltmak, hastalığın yan etkilerini önlemek, nutrisyonel destek sağlamak, yaşam kalitesini arttırmak ve cerrahi ihtiyacını azaltmak amaçlanmaktadır. Tedavi yaklaşımında farmakolojik tedaviler kullanılabilmektedir. ASA'lar, kortikosteroidler, immunsupresifler, antibiyotikler ve nutrisyonel destek tedavide kullanılmaktadır (23).

Hafif-orta şiddette inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tedavisinde başlangıçta ASA'lar kullanılabilir. Orta-ağır şiddetli ÜK hastalığında kortikosteroidler kullanılmakta ve hastalık alevlenmelerinde remisyonda fayda sağlamaktadır. Orta-ağır şiddette ÜK hastalığı durumunda ASA'lara yanıtı, uzun süreli kortikosteroid ihtiyacı veya kortikosteroid yanıtı hastalarda immünespresif biyolojik ajanlar başlanabilir. Tiopurinler, İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab, Tofacitinib, Ustekinumab, Metotreksat gibi immünespresif ilaçlar tedavide kullanılabilir. Ağır ÜK hastalığında, toksik megakolon, perforasyon, şiddetli kanama gibi komplikasyonların olması ve tedaviye yanıtı hastalarda total-subtotal kolektomi gibi cerrahi tedaviler tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (24).

Hafif-orta-ağır şiddette Crohn hastalığında (CH) kortikosteroidler remisyonun sağlanmasında fayda sağlamaktadır. Enteral beslenme desteği ve eliminasyon diyeti ile hafif-orta şiddette CH'nda remisyonun devamı sağlanabilir. Orta-ağır şiddette CH'nda ve uzun süreli kortikosteroid ihtiyacı olması durumunda Azatiopurin, Merkaptürin, Metotreksat gibi immünesmodulator ilaçlar faydalı olmaktadır. ASA'lar CH tedavisinde önerilmemektedir. Orta-ağır şiddetli CH'nda İnfliksimab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab gibi immünespresif biyolojik ajan tedavileri kullanılabilir. CH'nda görülebilen striktür, abse, fistül gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda cerrahi tedavi yapılabilir (24).

2.4 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) alevlenmeler ve remisyonlarla seyretmekte ve yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkmaktadır. Hastalık aktivitesinin iyileşme ve kötüleşme dönemlerini standartize etmek ve tedavi yanıtını değerlendirmek için CH ve ÜK için aktivite indeksleri kullanılmaktadır (25).

2.4.1 Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi

Ülseratif Kolit'te (UK) klinik hastalık aktivitesini göstermede ise PUCAI indeksi kullanılmaktadır. PUCAI indeksinde karın ağrısı, gaitadaki kan miktarı, gaita içeriği, gece dışkılama, gaita sıklığı, aktivite etkilenmesi gibi 6 parametre değerlendirilmektedir. 0-85 puan arası değerlendirmede 0-9 arası remisyonu, 10-34 hafif, 35-64 orta, 65-85 ağır hastalık aktivitesini göstermektedir. PUCAI indeksi mukozal iyileşmeyi ve endoskopik remisyonu yansıtmamaktadır (26).

Tablo 1: Ülseratif Kolit'te PUCAI indeksi (26)

PUCAI İNDEKSİ		
Kategori		Puan
Karın ağrısı	Ağrı yok	0
	Ağrı tolere edilebilir	5
	Ağrı tolere edilemez	10
Rektal kanama	Yok	0
	Az miktarda, gaita içeriğinin %50'sinden az	10
	Çoğu gaitada az miktarda	20
	Çok miktarda (gaita içeriğinin %50'sinden fazla)	30
Gaita kıvamı	Şekli	0
	Kısmen şekilli	5
	Şekilsiz	10
Dışkı sayısı (24 saat)	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Gece dışkılama	Yok	0
	Var	10
Aktivite kısıtlama	Yok	0
	Zaman zaman	5
	Ciddi derecede	10
PUCAI puan (0-85)		
0-9 Remisyon, 10-34 Hafif, 35-64 Orta, 65-85 Ağır		

2.4.2 Ülseratif kolit için MAYO klinik skorlaması

Ülseratif Kolit'te (UK) endoskopik hastalık aktivitesini göstermede MAYO skorlaması kullanılmaktadır. Dışkı sıklığı, rektal kanama, sigmoidoskopi bulguları ve klinisyenin görüşüne göre hafif, orta veya ciddi hastalık durumu değerlendirilmektedir. Değerlendirmede <2 olması remisyon, 3-5 puan hafif, 6-10 puan orta, 11-12 puan ise ağır hastalık aktivitesini göstermektedir (27).

Tablo 2: Ülseratif Kolit'te MAYO skorlaması (27)

Ülseratif Kolit için MAYO skorlaması		
Kategori		Puan
Dışkı Sıklığı	Hasta için normal dışkı sayısı	0
	Normalden 1-2 dışkı fazla	1
	Normalden 3-4 dışkı fazla	2
	Normalden 5+ dışkı fazla	3
Rektal Kanama	Kan yok	0
	Dışkıda kan çizgileri (Zamanın yarısından daha az)	1
	Çoğu zaman dışkıyla birlikte bariz kan	2
	Sadece kan	3
Sigmoidoskopi Bulguları	Normal veya inaktif hastalık	0
	Hafif hastalık (eritem,azalmış vasküler patern,hafif frajil mukoza)	1
	Orta derecede hastalık (belirgin eritem,vasküler patern yok, frajil mukoza)	2
	Şiddetli hastalık (spontan kanama,ülserasyon)	3
Hekim Değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif hastalık	1
	Orta derecede hastalık	2
	Ciddi hastalık	3
Total skor:12 , Remisyon:<2 Hafif: 3-5 Orta: 6-10 Ağır: 11-12		

2.4.3 MAYO Subskorlaması

Mayo Subskorlaması, Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında endoskopik inflamasyonun derecesini belirlemek için kullanılan bir skorum sistemidir. Bu skorum sistemi, mukozal iyileşmenin değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılır. Mayo Subskoru 0 ile 3 arasında derecelendirilir (28).

Tablo 3: MAYO Subskorlaması (28)

MAYO Subskorlaması	
Normal veya inaktif hastalık; mukozada inflamasyon bulgusu yok.	0
Hafif hastalık; hafif eritem, vasküler paternde azalma, hafif granüler yüzey.	1
Orta şiddette hastalık; belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, mukozal frajilite, erozyonlar.	2
Şiddetli hastalık; spontan kanama ve ülserasyonlar.	3

2.4.4 Pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi

Pediatrik Crohn hastalığında (CH) klinik hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Pediatrik Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (PCDAI) kullanılmaktadır. Karın ağrısı, dışkı paterni, genel iyilik hali gibi klinik bulgular, ateş, artrit, üveit gibi bağırsak dışı bulgular, boy-kilo, karın muayenesi, perirektal hastalık gibi fizik muayene bulguları ve hematokrit, ESH, albümin gibi laboratuvar bulguları değerlendirilmektedir (29).

Tablo 4: Pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi (29)

Pediatrik Crohn Hastalık Aktivite İndeksi			
Kategori	Parametre	Tanımlama	Puan
Öykü	Karın ağrısı	Yok	0
		Hafif (kısa süreli, aktivite kısıtlamayan)	5
		Orta/şiddetli (günlük, uzun süreli, aktivite kısıtlayan, gece)	10
	Gaita (günlük)	0-1 Sıvı kıvamda, kan yok	0
		En fazla 2 kez az miktarda kan, ya da 2-5 sıvı kıvamda	5
		Yoğun kanama, ya da >6 sıvı, gece ishal	10
Hastanın iyilik hali	Aktivite kısıtlaması yok		0
	Aktivite sürdürmede ara ara zorlanma		5
	Sık aktivite kısıtlaması		10
Laboratuvar	Hematokrit (%) (yaşa göre referans aralığı)	Normal	0
		Hafif azalmış	2,5
		Orta/şiddetli azalmış	5
	ESH (mm/h)	<20	0
		20-50	2,5
		>50	5
	Albumin (g/dL)	>3,5	0
		3.1-3.4	5
		<3	10
Fizik muayene	Kilo	Kilo alımı, gönüllü kilo kaybı veya sabit kilo	0
		İstemsiz kilo sabit, kilo kaybı %1-9	5
		Kilo kaybı >%10	10
	Teşhis anındaki boy	<1 channel decrease	0
		>1, <2 channel decrease	5
		>2 channel decrease	10
	Takiplerde boy	Boy hızı >-1 SD	0
		Boy hızı <-1 SD, >-2 SD	5
		Boy hızı <-2 SD	10
	Karın muayenesi	Hassasiyet yok, kitle yok	0
		Hassasiyet var veya hassasiyet olmadan kitle	5
		Hassasiyet var, kitle var istemsiz defans var	10
	Perirektal hastalık	Yok, asemptomatik tag	0
		1-2 ağrısız fistül, sınırlı drenaj, hassasiyet yok	5
		Aktiv drene fistül	10
Ekstraintestinal tutulum	0	0	
	1	5	
	>2	10	
Remisyon: 0-9 Hafif: 10-34 Orta: 35-64 Ağır: >64			

2.4.5 Mukozal inflamasyon noninvaziv indeks

Crohn hastalık aktivitesini değerlendirmede noninvaziv olarak MİNİ indeksi kullanılmaktadır. İndekste gaita kıvamı, gaitada kan durumu ile fekal kalprotektin, ESH ve CRP düzeyleri değerlendirilmekte ve -3-25 arası puan verilmektedir (30).

Tablo 5: Mukozal inflamasyon noninvaziv indeksi (30)

MINİ İndeksi		
Kategori		Puan
Gaita	0-1 Normal veya sıvı gaita, kan yok	0
	<2 yarı şekilli ve az miktarda kanlı, ya da 2-5 sıvı	4
	Yoğun kanama, veya >6 sıvı, veya gece ishali	8
Fekal kalprotektin	<50 ug/g	-3
	50-99.9 ug/g	0
	100-299.9 ug/g	5
	300-599.9 ug/g	7
	600-899.9 ug/g	9
	>900 ug/g	12
ESH ve CRP	ESH<10 mm/h and CRP <5 mg/L	0
	30>ESH>10 mm/h or 10>CRP>5 mg/L	1
	50>ESH>30 mm/h or 30>CRP>10 mg/L	2
	ESH>50 mm/h or CRP>30 mg/L	5
Toplam MİNİ indeks puanı: -3-25 puan		
-MİNİ indeksi CRP veya ESH ile puanlanabilir.		
-CRP veya ESH değerinin en yüksek olanını tercih edin		
-Gaita; Önceki haftanın gaita düzenini puanlayın. Öncelikle gaitada kan olup olmadığına göre sınıflandırın		
Eğer gaitada kan yoksa:		
• Şekilli gaita veya günde en fazla 1 adet gevşek gaita :0 • 2-5 sıvı veya günde 1 ya da daha fazla çok gevşek gaita:4 • 6 ya da daha fazla sıvı veya 1 ya da daha fazla günde çok gevşek gaita veya herhangi bir gece ishali:8		
Eğer gaitada kan varsa:		
• Az miktarda, tuvalet kağıdında veya gaitada küçük lekelenme şeklinde:4 • Herhangi bir yoğun kanama (dışkıda çok miktarda veya tuvalet suyunun renklenmesi):8		

2.4.6 SES-CD skorlaması

SES-CD, Crohn hastalığında (CH) endoskopik hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlamada,

hastalığın şiddetini değerlendirme ve tedaviye yanıtını izlemek için kullanılmaktadır. SES-CD skorlamasında, gastrointestinal sistemde rektum, sigmoid kolon, inen kolon, transvers kolon, çıkan kolon ve terminal ileum bölgeleri ülser, darlık, inflamasyon durumu değerlendirilmektedir (31).

Tablo 6: SES-CD skoru (31)

SES-CD skoru	
Ülser boyutu:	0: Yok 1: Aftöz ülser (<0.5 cm) 2: Büyük ülser (0.5–2 cm) 3: Çok büyük ülser (>2 cm)
Ülserli yüzey alanı:	0: Yok 1: <10% 2: 10–30% 3: >30%
İnflamasyonlu yüzey alanı:	0: Yok 1: <50% 2: 50–75% 3: >75%
Stenoz (darlık) varlığı:	0: Yok 1: Tek, geçilebilir 2: Çoklu, geçilebilir 3: Geçilemez
Toplam Skor: 0-56 İleum, çıkan kolon, tranvserse kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum 0-2: Remisyon 3-6: Hafif hastalık 7-15: Orta derece hastalık 16 ve üzeri: Ağır hastalık aktivitesi	

2.4.7 Paris klasifikasyonu

Paris klasifikasyonu Montreal Sınıflandırması'nın pediatrik hastalar için uyarlanmış halidir. Pediatrik yaş grubunda hastalığın yaşa göre başlangıcı, tutulum yeri, davranışı ve büyüme üzerindeki etkilerini değerlendirilmektedir. CH prognozu, takibi ve tedavi yaklaşımını belirlemek için kullanılmaktadır (32).

Tablo 7: Paris Klasifikasyonu (32)

Paris Klasifikasyonu
Tanı Yaşı (A) A1a: 0–<10 yaş A1b: 10–<17 yaş A2: 17–40 yaş A3: 40 yaş ve üzeri
Hastalığın Yeri (L) L1: Distal 1/3 ileum ± sınırlı çekal hastalık L2: Kolonik L3: İleokolonik L4a: Treitz bağının proksimalindeki üst gastrointestinal sistem L4b: Treitz bağından distal 1/3 ileuma kadar olan üst gastrointestinal sistem
Hastalığın Davranışı (B) B1: Daraltıcı olmayan, penetran olmayan B2: Daraltıcı B3: Penetran B2B3: Hem daraltıcı hem de penetran (aynı anda veya farklı zamanlarda)
Perianal Hastalık (P) (Fistül, Abse)
Büyüme (G) G0: Büyüme geriliği yok G1: Büyüme geriliği mevcut

2.5 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen Bağırsak Dışı Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), sindirim sistemi haricinde sistemik inflamatuvar süreçler yoluyla çeşitli organ ve sistemlerde bağırsak dışı bulgulara yol açabilmektedir. Literatürde İBH hastalarının yaklaşık %25 ila %50'sinde en az bir bağırsak dışı bulguya rastlandığı bildirilmektedir. En sık etkilenen sistem kas-iskelet sistemi olup, periferik artrit, sakroileit ve Ankilozan Spondilit gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Mukokutanöz bulgular arasında oral ülser, eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum sık görülmektedir. Göz tutulumları ise episklerit, üveit ve sklerit şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca gastrointestinal sistemde primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit gibi hepatobiliyer bulgular ile otoimmün pankreatit gibi bulgular da görülebilmektedir. Daha nadiren

nefrolitiazis, pulmoner tutulum ve tromboembolik olaylar da İBH'nın sistemik etkileri arasında yer almaktadır. Bağırsak dışı bulgular hastalığın seyrini, tedavi yanıtını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceği için, bu bulguların erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi büyük önem taşımaktadır (33).

Tablo 8: İnflamatuvar bağırsak hastalığında görülen bağırsak dışı bulgular

Organ-Sistem	Bulgu	Prevalans
Gastrointestinal sistem Tutulumu	Primer Sklerozan Kolanjit Otoimmün Pankreatit Otoimmün Hepatit	UC %5, CH nadir (34) Nadir (35) Nadir (36)
Cilt-Mukoza tutulumu	Eritema Nodosum Pyoderma Gangrenozum Oral Aftöz Ülser Sweet Sendromu Orofasiyal Granülomatöz	UC %2-10, CH %5-15 (33) İBH %0.4-2.6 (37) CH %5-50 (38) Nadir (39) Nadir (40)
Kas-İskelet sistem tutulumu	Periferik Artrit Aksiyal Artrit Entezit Sakroileit AS	UC %4-14, CH %10-20 (41) CH %50 (42)
Göz tutulumu	Sklerit, Episklerit Anterior Üveit	İBH %1 (43) CH %5-12, UC %3.5-4.1 (44)
Pulmoner	Bronşiektazi İnterstisyel akciğer hastalığı	Nadir (45,46)
Vasküler	Kardiyovasküler Hastalık Tromboemboli Portal Ven Trombozu	3-4 kat risk artışı (47) Nadir (47) Nadir (48)
Üriner sistem tutulumu	Nefrolitiazis	

2.5.1 İnflamatuvar bağırsak hastalığında görülen bağırsak dışı bulgularda patogeneze

Bağırsak dışı bulguların patojenik mekanizmaları henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Bağırsaktan bağırsak dışı bir dokuya yönelen antijene özgü

immün yanıt sonucu ya da konakçıda mevcut genetik ve çevresel risk faktörlerine bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar olaylara bağlı olduğu düşünülmektedir (49).

2.5.1.1 Sistemik inflamasyon ve sitokin yanıtı

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) intestinal mukozada gelişen inflamasyon sonucu dolaşıma salınan proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla sistemik inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu sitokinler arasında en çok TNF- α , IL-6 ve IL-17 görülmektedir. Dolaşıma geçen bu sitokinler, bağışıklık sistemini uyararak eklem, deri ve göz gibi dokularda inflamatuvar süreçleri başlatabilir. Örnek olarak TNF- α hem bağırsakta hem de eklem sinovyasında benzer hücresel aktivasyonlara neden olur. Bu ortak patolojik zemin, gastrointestinal sistemle eş zamanlı olarak periferik artrit veya üveit gibi bulguların da ortaya çıkmasına yol açabilir (33).

2.5.1.2 Moleküler taklit

İmmün sistemin bağırsak mukozasında karşılaştığı bakteriyel antijenlere karşı geliştirdiği yanıtın bu antijenlerle benzer yapılar taşıyan otoantijenlere yönelmesiyle moleküler taklit olarak bilinen mekanizma devreye girer. Bu mekanizma, bağırsaklarda başlayan bir immün yanıtın, aslında patojen olmayan ancak benzer yapısal özelliklere sahip dokulara da yönelmesine neden olur. Bu durum özellikle üveit, episklerit, piyoderma gangrenozum gibi bağırsak dışı bulguların ortaya çıkmasında rol oynar. Bazı mikroorganizmalarla ortak epitop taşıyan dokular hedef haline gelerek inflamatuvar yanıtın bağırsak dışında ortaya çıkmasında yol açar (50).

2.5.1.3 Genetik yatkınlık

Genetik faktörler, inflamatuvar bağırsak hastalığına (İBH) bağlı bağırsak dışı bulguların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. CH hastalarında tanımlanan ilk risk varyantı olan NOD2/CARD15, aynı zamanda sakroiliit ve üveit ile de ilişkilendirilmiştir (49,51). Weizman ve arkadaşları tarafından ciltle ilişkili bağırsak dışı bulguların inceledikleri çalışmada, piyoderma gangrenozum ile IL-8RA, PRDM1, USP15 ve TIMP3 gibi İBH'na ait bilinen genetik bölgeler arasında ilişki bulmuşlardır. Ayrıca, eritema nodozum ile PTGER4, ITGAL, SOCS5, CD207, ITGB3 ve rs6828740 (4q26) varyantları arasında anlamlı genetik ilişkiler tanımlanmıştır (51). Primer sklerozan kolanjit hastalarında da UBASH3A, BCL2L11, FOXO1, IRF8, SOCS1, JAK2, STAT3 ve TYK2 gibi İBH risk genleriyle ilişkiler saptanmıştır (49). IL-23R geninin Arg381Gln varyantı, CH gelişimi açısından koruyucu olup, riski üç kat azaltmaktadır. Bu polimorfizmin AS gelişimini de önlediği gösterilmiştir (51).

Crowley ve arkadaşlarının yaptığı pediatrik yaş grubunda monogenik İBH tanısı konulan hastaların tam genom dizilemesiyle incelenmiş ve bu hastalarda bağırsak dışı bulgular gelişme olasılığı oldukça yüksek bulunmuştur. CH hastalarında bağırsak dışı bulgular prevalansı %76, ÜKte ise %42 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, bağırsak dışı bulguların gelişiminde genetik faktörlerin belirgin rol oynadığını desteklemekte, özellikle çok erken yaşta İBH tanısı alan ve bağırsak dışı bulgular gösteren hastalarda tam genom taramasıyla monogenik hastalıkların değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (52).

Kas-iskelet sisteminde görülen bağırsak dışı bulgular, Crohn hastalarında (CH) HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQw5 alelleriyle; ÜK hastalarında ise HLA-DRB1*0103, HLA-B27 ve HLA-B58 alelleri ile ilişkilidir AS'li İBH hastalarının %25 ila %78'i HLA-B27 pozitifdir. AS'li hastaların %60'ında asemptomatik barsak inflamasyonu görülmekte, bu bireylerin %25'inde zamanla belirgin İBH gelişebilmektedir (53,54).

2.5.1.4 Mikrobiyota ve disbiyozis

Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası, immün sistemin dengesinin korunmasında kritik bir rol oynar. İBH'nda ise bu denge bozulur ve disbiyozis olarak adlandırılan mikrobiyal çeşitlilik kaybı ortaya çıkar. Disbiyozis sonucunda patojenik mikroorganizmaların sayısı artarken, yararlı bakterilerin azalmasıyla birlikte immün sistem sürekli uyarılmakta ve sistemik inflamatuvar sürecin başlamasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca disbiyozis, bağırsak dışı organlarla (örneğin cilt, göz, eklem) bağırsak-organ eksenini üzerinden bağlantılı inflamatuvar yolların aktive olmasına neden olabilmektedir (56).

2.5.1.5 Bağırsak geçirgenliğinde artış

Bağırsak epitel bariyeri, immün sistemle dışarıdan gelen antijenlere karşı fiziksel bir koruyucu görevi görür. Ancak İBH'nda bu bariyer bütünlüğü bozulur ve bağırsak geçirgenliği artar. Bu artış, lipopolisakkarit gibi bakteriyel ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olur. Bu ürünler, dolaşımdaki immün hücreleri aktive ederek inflamasyonu tetikler. Böylece, başlangıçta sadece bağırsakta sınırlı

olan immün yanıt, sistemik bir inflamatuvar sürece dönüşür ve bağırsak dışı bulguların ortaya çıkmasına zemin hazırlar (57).

2.6 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Eklem Tutulumu

Artrit genellikle ağrının eşlik ettiği yapısal hasar ile birlikte görülen akut veya kronik eklem inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Artralji eklem inflamasyonu olup olmaması farketmeksizin bir eklem lokalize olan ağrı olarak tanımlanmaktadır. Artrit inflamasyona bağlı olarak çeşitli yollarla ortaya çıkabilmektedir. Bağışıklık sisteminin neden olduğu süreçler (romatoid artrit, psoriatik artrit, AS vb.), kristal birikimine bağlı inflamasyon (gut, psödogut, bazik kalsiyum fosfat hastalığı) veya enfeksiyonlara (septik artrit, Lyme artrit) bağlı olabilir. İnflamatuvar artrit ayrıca sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, skleroderma, miyozit, İBH,   lyak hastalığı gibi diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte de görülebilir (58,59)

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) ilişkili artrit, İBH'nda görülen en yaygın ekstraintestinal belirtidir ve %6–46 oranında görülür (60). Artrit periferik, aksiyel veya her ikisinin eşlik ettiği eklem tutulumu şeklinde görülebilir (61). Periferik eklem tutulumu,  K hastalarının %5–14'ünde ve Crohn hastalarının %10–20'sinde görülür. Aksiyel tutulum,  K'e kıyasla CH'nda daha sık görülür ve sıklıkla HLA-B27 ile ilişkilidir (62).

Vladimirova ve arkadaşlarının yaptığı, yeni İBH tanısı alan hastaların dahil edildiği prospektif çalışmada hastalar periferik eklem tutulumu açısından klinik ve USG ile değerlendirilmiş. Hastaların %36'sında son 3 ay içerisinde eklem ağrısı,

şışlığı veya daktilit olduğu rapor edilmiş. Hastaların %50'sinde USG' de en az bir eklemden inflamasyon olduğu görülmüş. Sinovit %27, entezit %34'ünde en az bir eklemden görülmüş. CH' da ÜK'e göre daha sık eklem bulguları görülmüş. Muskuloskeletal bulguları olan hastaların %69'u klinik olarak artrit ve entezit olduğu, %64'ünde USG' de inflamasyon olduğu ve bu hastaların %46'sında hem klinik hem de USG görüntülemesinde ortak olarak eklem inflamasyonu olduğu görülmüş. (63).

Tavassoli ve arkadaşlarının yaptığı 96 İBH tanılı hastanın katıldığı çalışmada hastaların fizik muayenesinde %5.2'sinde bel ağrısı, %6.5'inde entezopati, %1.1'inde daktilit mevcutmuş. Yapılan görüntülemede %34.4'ünde sakroilak eklemden skleroz, 10 hastada grade 3-4 ankiloz görülmüş. İBH tanılı hastalarda romatolojik bulguların görülebileceği ve asemptomatik hastalarda da spondiloartropati (SpA) bulgularının olabileceği görülmüş (64).

Gomollon ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, kesitsel, 18 yaş üzeri İBH tanılı hastaların bulunduğu, SpA açısından değerlendirildiği çalışmada hastaların %26.1'inde eklem hastalığı görüldü. Hastaların %11.7'si SpA tanısı aldı. Romatoloji bölümü tarafından değerlendirilen hastaların %6.5'inde HLA B27 pozitifliği, %10.4'ünde sakroileit bulgusu görüldü (65).

2.6.1 İnflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artritte patogenez

2.6.1.1 Genetik yatkınlık

Genetik faktörler inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili artrit gelişiminde önemli rol oynar. HLA-B27 pozitifliği, özellikle aksiyel tutulumla ilişkili olarak sık görülür (66). Periferik artritte ise HLA-B35, HLA-B44 ve DRβ1*0103 gibi diğer allellerle ilişkilendirme yapılmıştır. Tip 1 periferik artrit ile HLA-DRB1*0103, HLA-B35 ve HLA-B24 allelleri arasında ilişki bildirilmişken; Tip 2 periferik artrit ile HLA-B44 alleli arasında bir ilişki saptanmıştır (67).

IL-23R polimorfizmlerinin işlevsel rolü tam olarak netleşmemiş olsa da, IL-23 sinyal yolunun Th17 hücre aracılı inflamasyonda kritik bir rol oynaması, Th17 hücrelerinin hem İBH hem de SpA patogenezinde yer alması nedeniyle İBH ilişkili artrit gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (68).

Crohn hastalığına (CH) yatkınlığı arttıran CARD15 mutasyonlarının doğrudan artrit yatkınlık oluşturduğu gösterilmese de, bu mutasyonların SpA hastalarında subklinik bağırsak inflamasyonu gelişimini kolaylaştırabileceği ve dolayısıyla bu bireylerin İBH gelişimine daha açık hale gelebileceği düşünülmektedir. CARD15 aracılığıyla NF-κB'ye bağımlı bir inflamatuvar yanıtın, eklemlerde önemli bir patojenik süreç olduğu öne sürülmektedir. CARD15 proteini eklem dokusunda da eksprese edilir ve SpA hastalarının sinovyumunda bakteriyel hücre duvarı komponentlerinin varlığı gösterilmiştir; bu durum CARD15'in lokal inflamasyonu tetikleyebileceği fikrini desteklemektedir (69,70,71)

Spondiloartropati (SpA) ve İBH arasında paylaşılan bazı yeni genetik ilişkilendirmeler saptanmıştır: kromozom 1q32'de yer alan KIF21B, ayrıca STAT3, IL-12B, CDKAL1, LRRK2/MUC19 ve kromozom 13q14'te ilişkiler gösterilmiştir. IL-23R, STAT3 ve IL-12B genlerinin tamamı Th17 lenfositlerinin farklılaşması/aktivasyonunu etkilediğinden, bu bulgular Th17 hücre alt kümesinin SpA patogenezindeki rolünü daha da güçlendirmektedir (72).

Brandinelli ve arkadaşlarının İBH ve ekstraintestinal görülebilecek asemptomatik SpA'lerle ilişkili yaptığı 2015 yılında yayınlanan araştırmada genetik ve mikrobiyal faktörlerin intestinal ve eklem inflamasyonu arasında ilişki oluşturduğu, eklem hastalığının remisyonu ile endoskopik intestinal bulguların remisyonunun ilişkili olabildiği, mukozal immünite ile ilişkili genetik faktörlerin AS ve İBH'nın ortak olarak gelişimine yol açabileceği görülmüş (73).

2.6.1.2 Bağışıklık sisteminin disregülasyonu

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) bozulmuş bağırsak bariyeri aracılığıyla, mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesi sonucunda eklemlerde antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu gelişebilir. Bunun sonucunda sinovyumda inflamasyon ortaya çıkar (74).

2.6.1.3 Bağırsak-eklem eksen

Bağırsak florasındaki disbiyozis sonucunda bağırsaktaki mikrobiyal antijenler, lenfoid doku aracılığıyla aktive olmuş T hücrelerinin eklem dokularına göç etmesine neden olabilir (74).

Sagard ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada aksiyal SpA tanılı olan, İBH tanısı olmayan hastalar değerlendirilmiş. Hastalarda gastrointestinal sistem disbiyosizinin aksiyal SpA hastalarında özellikle AS hastalarında hastalık aktivitesinin kötüleştirebildiği görülmüş (75).

2.6.1.4 Sitokin profili

Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-17, IL-23) artışı, hem bağırsak hem de eklem inflamasyonunda ortak olarak görülmektedir. Bu nedenle anti-TNF ve IL-12/23 inhibitörleri gibi biyolojik tedaviler, hem İBH hem de İBH ilişkili artrit tedavisinde etkilidir (76).

2.6.1.5 Moleküler taklit

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) bağırsak mukozasında gelişen inflamasyon sonucu mikrobiyal antijenler sistemik dolaşıma geçebilir. Bu antijenlerden bazıları, eklem dokularındaki belirli peptid dizileriyle benzerlik taşıyabilir. Özellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* ve *Salmonella* gibi patojenlerin antijenleri ile HLA-B27 molekülü arasında benzerlik saptanmıştır. Bu bağlamda, mikrobiyal antijenlere karşı aktive olan T hücreleri, eklem dokularını da hedef alabilir (77).

2.6.2 İnflamatuvar bağırsak hastalığında periferel eklem tutulumu

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) ile ilişkili periferel artrit klinik özelliklerine göre Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki alt tipe ayırarak sınıflandırmıştır (78).

Her iki artrit tipi de genellikle non-eroziv ve non-deforman karakterdedir. Ancak, eklem tutulumları eroziv bir seyir izliyorsa veya deformite gelişıyorsa; Romatoid Artrit (RA) (özellikle seropozitif olgularda), Psöriyatik Artrit, Reaktif Artrit, Kristal artropatileri (gut, psödogut) açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ayırıcı tanı için serolojik testler (RF, anti-CCP), görüntüleme yöntemleri (USG, MR) ve klinik gözlem önemlidir (78).

2.6.2.1 Tip 1 periferel artrit

Tip 1 artrit, genellikle oligoartiküler karakterde olup, beş veya daha az eklemde ağrı ve şişlik ile kendini gösterir. Bu tipte sıklıkla alt ekstremitedeki büyük eklemler (örneğin diz, ayak bileği, kalça) etkilenir. Tip 1 artrit İBH'nın sistemik inflamasyon düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir (78).

Klinik olarak şu özelliklerle tanımlanır (78):

- Akut ve kendini sınırlayıcı ataklarla seyreder.
- Eklem semptomları çoğu zaman İBH alevlenmeleriyle paralel gelişir.
- Bazı hastalarda, eklem bulguları gastrointestinal semptomlardan önce ortaya çıkabilir.
- Eroziv ve deforman değildir.
- Nadiren kalıcı eklem hasarına yol açar.

2.6.2.2 Tip 2 periferik artrit

Tip 2 artrit, poliartiküler yapıda olup, beşten fazla eklemi simetrik şekilde etkiler (78):

- Özellikle üst ekstremité eklemleri, yani el bileği ve metakarpofalangeal eklemler sıklıkla tutulur.
- Artrit daha çok kronik seyirlidir ve İBH aktivitesinden bağımsızdır.
- Yıllar süren semptomlarla seyredebilir.
- Bazı hastalarda tekrarlayıcı ve inatçı olabilir.
- Eroziv olmayan yapısına rağmen, uzun vadeli fonksiyonel kısıtlılığa yol açabilir.

Orchard ve arkadaşlarının sınıflaması, İBH'na bağı periferik artrit heterojen doğasını anlamada temel bir çerçeve sağlamaktadır (78). Vavrıka ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan İsviçre İBH kohort çalışmasında, periferik artrit sıklığı %13 olarak bildirilmiş ve Tip 1 artrit daha sık görüldüğü belirtilmiştir (79).

Tablo 9: Tip 1 ve Tip 2 Periferik artrit karşılaştırılması (78)

Özellik	Tip 1 Periferik Artrit	Tip 2 Periferik Artrit
Etiketlenen Eklemlerin Sayısı	≤ 5 (oligoartiküler)	>5 (poliartiküler)
Tutulmuş Şekli	Asimetrik	Simetrik
Etiketlenen Eklemlerin Tipleri	Büyük eklemler (diz, ayak bileği, kalça)	Küçük eklemler (MCP, el bileği)
Ekstremitelerde Dağılımı	Alt ekstremitelerde baskın	Üst ekstremitelerde baskın

		skı n
Ba şla ngı ç	Akut	Si nsi ve ya su ba kut
Sü re	Geçici, kendini sınırlayıcı	Kr oni k, tek rar lay ıcı ola bil ir
İB H Ak tivi tesi ile İliş ki	İlişkili	İliş kis iz
Er ozi v/D efo rm an mı ?	Hayır	Ha yır
Pr og nos tik Öz elli k	Daha iyi prognoz, düşük kalıcı hasar riski	Uz un sür eli dir , na dir en fo nk

		siy on el kıs ıtlı lığ a yol aç abi lir
Ayrı rı Ta nı d a Dü şün ül me si Ge rek en ler	Septik artrit, reaktif artrit, Behçet	Ro ma toi d art rit, ps öri yat ik art rit

2.6.3 İnflamatuvar bağırsak hastalığında aksiyal eklem tutulumu

Aksiyal eklem tutulumu, omurga ve sakroiliak eklemlerin etkilendiği inflamatuvar artrit türüdür. İBH ile ilişkili aksiyal tutulum, SpA spektrumu içinde yer alır ve bu bağlamda genellikle “enteropatik spondilit” veya İBH ile ilişkili aksiyal SpA olarak adlandırılır (80).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanılı hastaların yaklaşık %5–10’unda klinik olarak anlamlı aksiyal tutulum gelişir (80). Ancak görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmalarda, subklinik sakroiliit sıklığı %20’ye kadar bildirilmektedir (76). CH’nda aksiyal tutulum, ÜK’e göre daha sık görülür (78).

HLA-B27 pozitifliği, aksiyal tutulum açısından önemli bir genetik risk faktörüdür (80).

Aksiyal eklem tutulumunda klinikte inflamatuvar bel ağrısı, sakroiliak ağrı, omurga ve göğüs duvarı tutulumu ve ankiloz gelişimi görülebilmektedir. Aksiyal tutulum, periferik artrit göre daha kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz olabilen bir tablo sunabilir (80).

Tablo 10: İnflamatuvar bağırsak hastalığında aksiyal eklem tutulumu bulguları

Aksiyal eklem tutulumu bulguları	
Klinik Belirti	Özellikleri
İnflamatuvar bel ağrısı	Sabah sertliği, istirahatle artış, egzersizle rahatlama
Sakroiliak ağrı	Özellikle kalça çevresinde, kalçadan bacağına yayılan ağrı
Omurga tutulum bulguları	Servikal ve lomber mobilitede azalma, anterior fleksiyon kısıtlılığı
Göğüs duvarı tutulumları	Kostovertebral eklemlerde tutulum, solunumla artan göğüs ağrısı
Ankiloz gelişimi	Geç dönem bulgusu, özellikle HLA-B27 pozitif bireylerde

Aksiyal tutulumda ayırıcı tanıda şu hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır: Ankilozan Spondilit (AS), psöriyatik artrit, reaktif artrit, osteoartrit ve mekanik bel ağrısı (80). Tanı için özellikle modifiye New York kriterleri ve ASAS sınıflama kriterleri kullanılır (81).

Tablo 11: Spondiloartropati için ASAS (Assesstment in SpondyloArthritis International Society) Klasifikasyon Kriterleri (82,83)

Spondiloartropati için ASAS (Assesstment in SpondyloArthritis International Society) Klasifikasyon Kriterleri	
Aksiyal SpA	Periferal SpA
>3 ay bel ağrısı, <45 yaş başlangıç	Periferal semptomlar
Görüntülemelerde sakroileit ile eşlik eden bir ya da daha fazla bulgu olması ya da HLA B27 pozitifliği ile eşlik eden iki ya da daha fazla bulgu olması	Artrit, entezit ya da daktilite eşlik eden bulgu
• İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit • Üveit • Daktilit • Psöriasis • Crohn/ÜK • NSAİ yanıtının olması • Aile öyküsü • HLA-B27 • CRP yüksekliği	Bir ya da daha fazla eşlik eden; • Üveit • Psöriasis • Crohn/ÜK • Önceki enfeksiyon • HLA-B27 • Görüntülemelerde sakroileit <i>Ya da</i> İki ya da daha fazla eşlik eden; • Artrit • Entezit • Daktilit • IBP ever • Aile öyküsü

Görüntüleme yöntemlerinde direkt grafi sakroiliak eklemden erozyon, skleroz, füzyon (ilerleyen olgularda), MRI erken evrede sakroiliak inflamasyonu (kemik iliği ödemi) gösterebilir. USG ise özellikle entezitlerin tespitinde faydalıdır (78,80).

Vavricka ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan İBH kohort çalışmasında aksiyal tutulumun sıklığını %10 olarak raporlamıştır (79). Orchard ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise Crohn hastalarında aksiyal tutulumun ÜK'e göre daha baskın olduğunu belirtmiştir (78). De Vos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aksiyal spondilitin erken tanısı için MRI'nın değerini ve HLA-B27 pozitifliğinin önemini vurgulanmıştır (80).

Tablo 12: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Aksiyal ve Periferel Eklem Tutulumunun Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması (78,79,80)

Özellik	Aksiyal Artrit	Periferel Artrit
Tanım	Omurga ve sakroiliak eklemleri tutan inflamatuvar artrit	Üst ve alt ekstremite eklemlerinde görülen inflamatuvar artrit
Sıklık	%5–10 (%20'ye kadar subklinik)	%5–20
Başlangıç yaşı	Genç erişkin dönemi	Her yaşta olabilir
Tutulan bölgeler	Sakroiliak eklemler, omurga, kostovertebral eklemler	Diz, ayak bileği, el bileği, MCP, PIP eklemleri
Tutulum paterni	Simetrik veya asimetrik	Oligoartiküler (Tip 1) veya poliartriküler (Tip 2)
İBH aktivitesiyle ilişkisi	Genellikle bağımsız	Tip 1: paralel, Tip 2:bağımsız
HLA-B27 ile ilişki	Yüksek (özellikle sakroileit ve AS)	Tip 1'de düşük, Tip 2'de belirgin ilişki yok
Belirti süresi	Kronik, sinsi başlangıçlı	Tip 1: akut, Tip 2: kronik, tekrarlayıcı
Semptomlar	İnflamatuvar bel ağrısı, sabah tutukluğu, omurga sertliği	Eklem şişliği, ağrı, ısı artışı, hareket kısıtlılığı
Görüntüleme bulguları	MRI: sakroiliit (kemik iliği ödemi), grafide füzyon	Genellikle normal, USG ile sinovit/entezit saptanabilir
Erozyon/deformite riski	Ankiloz gelişebilir (ileri evrelerde)	Genellikle non-eroziv ve non-deforman
Tedavi	Anti-TNF, NSAİİ, fizik tedavi	NSAİİ, DMARD (Tip 2), anti-TNF
Ayrıcı tanı	AS, psöriyatik spondilit, reaktif artrit	RA, PsA, reaktif artrit, septik artrit

2.6.4 İnflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili eklem tutulumuna eşlik eden diğer bulgular

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) ekstraintestinal eklem bulgularında artrit dışında entezit, daktilit ve toraksik ve kalçada ağrı bulguları görülebilmektedir. Entezit tendon ve ligamenlerin kemik insersiyon bölgelerinin

inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Klinikte aşıl tendinit, plantar fasiit veya tibial tüberküllerde ağrı ve şişlik olarak ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak tanı konulabilmekle birlikte USG ve MR tanıya yardımcı olmaktadır. Daktilit fleksör tendonlarda tenosinovite bağlı parmaklarda inflamatuvar şişlik (sosis parmak) olarak tanımlanmaktadır. Torasik ağrı kostovertebral, kostosternal, manubriosternal eklemlerde entezite bağlı gelişebilmektedir. Kalça ağrısı sakroiliak eklem inflamasyonuna bağlı gelişmektedir (84).

2.6.5 Daktilit

Daktilit bir parmağın sosis şeklinde global olarak şişmesi olarak tanımlanmaktadır. El veya ayak parmağında görülen şişlik düzgün sınırlı olmakta ve eklem şişliği komşu yumuşak dokudan ayırt edilmemektedir. Daktilit tanısı klinik olarak konulmaktadır. Etiyolojisinde sifiliz ve tüberküloz gibi enfeksiyöz nedenler, sarkoidoz, SpA, osteoid osteom ve orak hücreli anemi gibi nedenler görülebilmektedir. Tanıda öykü ve fizik muayene dışında radyografi, USG, MR görüntülemesi ve BT kullanılabilmektedir (85).

Salvarani ve arkadaşları ile Palm ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, İBH ilişkili artrit hastalarında daktilit prevalansı sırasıyla %2 ve %4 olarak bildirilmiştir (86,87).

Peluso ve arkadaşlarının çalışmasında İBH ilişkili artrit hastalarının %15.38'inde daktilit saptanmış, bu oranın daha önce Salvarani (%2) ve Palm (%4) tarafından bildirilen oranlardan oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Daktilit,

özellikle CH tanısı alan ve periferik artrit bulguları gösteren hastalarda daha sık gözlenmiştir (88).

Ayrıca, daktiliti olan hastalarda hem eklem hem de bağırsak hastalığı aktivitesi, daktiliti olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum, daktilitin, yüksek dereceli lokal ve sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, İBH hastalarında daktilit varlığı, yalnızca bir fiziksel bulgu değil, aynı zamanda yüksek hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak ele alınmalıdır (88).

2.6.6 Entezit

Entezis; kemik tendon ve ligamenlerin kemik yüzeyine insersiyon bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Mekanik kuvvetin kaslardan kemiklere iletilmesinde görev almaktadır. Entezisler genellikle diz eklemindeki çapraz bağlar, sakroiliak, sternoklaviküler ve akromioklaviküler eklemler haricinde sinoviyal eklemden uzakta, periartiküler kemik bölgesinde olmak üzere eklemlerin dışında lokalize olmaktadır. Entezit eklem dışı, sinovit ise eklem içi inflamasyonu tanımlamaktadır (89).

Entezisler fibroblast ve lif bakımından zengin ve kondrosit ile kartilagenöz yapıdan oluşmaktadır. Kollajen tip I içeriği düşük; buna karşılık, kollajen tip II ve agrekan ile birlikte versikan gibi hyalektan sınıfı proteoglikanların içeriği yüksektir. Fibröz ve kartilagenöz yapı entezislerde mekanik strese karşı esneklik ve elastisite sağlamaktadır. Ayrıca entezal kemik bölgeleri ince ve gözenekli olup komşu kemik iliğinden gelen damarlar ile entezal bölgenin beslenmesini sağlamaktadır (89).

Entezit sağlıklı bireylerde golfü dirseği veya tenisçi dirseği gibi mekanik aşırı yüklenmeye bağlı görülebilmektedir. Bu vakalarda genellikle tendon ile birlikte sadece bir entezis etkilenmekte ve kendiliğinden iyileşebilmektedir. Ayrıca entezit SpA’lerde patognomik özellik olarak görülmekte ve birden fazla entezal bölge etkilenmekte ve kornikleşebilmektedir. SpA hastalarının entezite yatkınlığı tam açık olmamakla birlikte bu hastalarda mekanik stres olmadan entezal inflamasyonun tetiklenme eşiğinin daha düşük olduğu düşünölmektedir. Patolojisinde genetik faktörlerden MHC sınıf I genleri ve IL-23R kodlayan genlerdeki polimorfizmlere bağlı artmış ve uzamış immun aktivasyon ile kolit ve psöriasize bağlı bozulmuş epitelyal bariyer sonucu mikrobiyal maruziyetin artması entezit gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır (89).

Entezit B hücre aktivasyonu ve foliküler reaksiyon ile doğuştan gelen bağışıklık yanıtına karşı gelişmektedir. Mekanik stres entezit gelişimi için merkezi faktör olarak görülmekte ve daha yüksek mekanik maruziyet nedeniyle alt ekstremitelerde daha sık görölmektedir. PGE2 entezitte önemli bir medyatör olarak görölmektedir. Mekanik strese bağlı olarak entezal bölgelerde mezenkimal hücreler tarafından COX-2 enzimi ile lokal PGE2 üretimi olmaktadır. PGE2 vazodilatasyonu tetikleyerek kemik iliğinden entezal bölgelere nötrofil alımını kolaylaştırarak inflamasyonu tetiklemektedir. Ayrıca PGE2 T hücreleri tarafından IL-23-IL17 yolağını aktive ederek IL17 üretilmesine neden olmaktadır. IL17 mezenkimal hücrelerden nötrofiller için kemoatraktan olan GM-CSF, IL-6 ve IL-8 sitokinlerin üretilmesi ile nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunu sağlamaktadır. Nötrofiller proteaz ve reaktif oksijen türevleri üreterek entezal inflamasyonda

önemli rol oynamaktadır. IL-23 makrofaj ve dentritik hücrelerden üretilen sitokin olup entezit gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Mekanik stres olmaksızın IL-23 aşırı üretimi enteziti tetikleyebilmektedir. Entezal bölgelerde IL-23 duyarlı hücreler bulunmakta ve T hücreleri tarafından IL-23 reseptörü üretilmektedir (89).

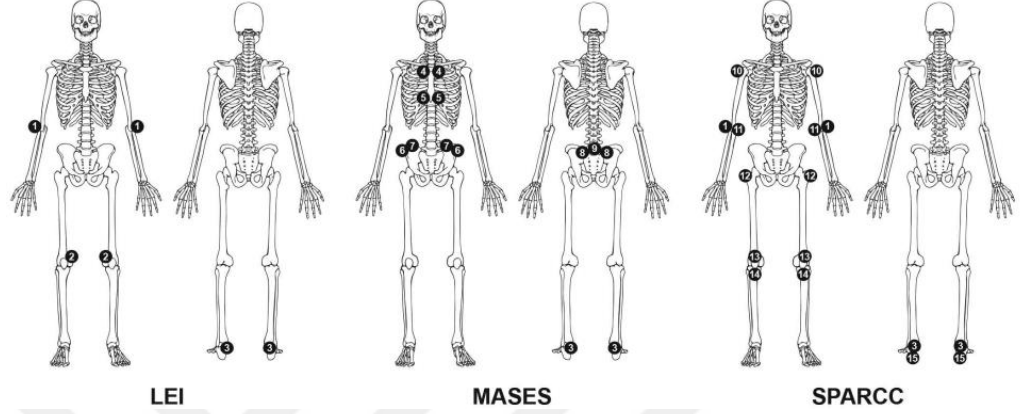
Entezal inflamasyona bağlı olarak yapısal değişiklik görülmekte ve periostal kemiğin entezal bölgesinde entezofit adı verilen yeni kemik oluşumu görülmektedir. Omurgada vertebral bölgenin etkilenmesine bağlı sindezmozit formasyonu ile ankiloz ve psoriatik artritte periferel eklemlerin etkilenmesi ile entezofit ortaya çıkabilmektedir. Entezofit mezenkimal hücrelerin entezal inflamasyon sonucu proliferasyonu ve kondroblast ve osteoblast hücrelerine farklılaşması sonucu kıkırdak ve kemik yapımı ile ortaya çıkmaktadır. IL17, IL22 ve PGE2'nin bu süreçte etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca entezislerde eksprese edilen paratiroid hormon ilişkili peptid ile de kemik oluşumunun aktivasyonunu tetikleyebilmektedir (89).

Kemik morfojenik proteinleri (BMP) ve WNT osteoblast farklılaşması ve yeni kemik oluşumunda yer almakta ve entezofit oluşumunda ilişkilendirilmiştir. Entezal bölgelerdeki mezenkimal hücreler tarafından BMP2, BMP6 ve BMP7 eksprese edilmektedir. WNT proteini ve inhibitörleri olan DKK1 ve sklerostin osteoblast aktivitesinde ve entezal bölgelerde yeni kemik oluşumunda yer almaktadır. WNT inhibitörlerinin azalmasına bağlı olarak mezenkimal kök hücreler hipertrofik kondrositlere farklılaşmakta ve sonuç olarak yeni kemik formasyonu ile periferel eklemlerde çıkıntı, sakroiliak eklemlerde ankiloz gelişimi görülebilmektedir (89).

2016 yılında Polachek ve arkadaşları tarafından yapılan detaylı analizde entezit prevalansı psoriatik artrit hastalarında %35 oranında ve en sık aşıl tendon, plantar fasya ve lateral epikondil bölgelerinde görülmüş. Yapılan ek çalışmalarda entezit SpA'lerde ilk semptom olarak görülebileceği görülmüş. Yüksek vücut kitle indeksi, aktif eklem hastalığı ve genç yaşta fiziksel aktivite ile mekanik yüklenme olması entezit gelişimi için risk faktörleri olarak görülmektedir (89).

Klinik muayenede entezal bölgede hassasiyet olması entezit açısından destekleyici bulgu olmaktadır. Sinovitin aksine entezitte eklemlerde ağrı ve entezofite bağlı yeni kemik oluşumu haricinde şişlik görülmemektedir. Klinik muayenede entezal hassasiyetin tek başına inflamatuvar süreci desteklememesi nedeniyle SpA Kanada Araştırma Konsorsiyumu (SPARCC), Leeds entezit indeksi (LEI) ve Maastricht AS entezit skoru (MASES) gibi skorlamalar geliştirilmiştir. SPARCC endeksinde aşıl tendonu, plantar fasya, femoral trokanter, dizler, dirsekler ve omuzlardaki entezis bölgeler gibi entezitin etkilediği 16 bölge değerlendirilmektedir. LEI indekisinde aşıl tendon, lateral distal humerus ve medial distal femur bölgeleri değerlendirilmektedir. MASES skorlamasında ise kaburga ve iliak krest gibi aksiyal bölgeler ve aşıl tendon değerlendirilmektedir (89).

Tablo 13: Entezit değerlendirme skorları (LEI: Leeds Enthesitis Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) (90)



Entezit değerlendirme bölgeleri. Palpasyon sırasında ağrı varsa: 1 puan, ağrı yoksa: 0 puan MASES (0-13 puan), LEI (0-6 puan), SPARCC (0-16 puan) LEI: Leeds Enthesitis Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada		
1) Humerus lateral epikondil	6) Anterior süperior iliak spine	11) Humerus medyal epikondil
2) Femur medyal kondil	7) İliak krest	12) Büyük trokanter
3) Aşil tendon	8) Posterior süperior iliak spine	13) Kuadriseps patellanın üst sınırına insersiyosu
4) 1. Kostokondral	9) 5. Lomber spinöz proses	14) Patellar tendonun patellanın alt kutbuna veya tibial tüberküle insersiyosu
5) 7. kostokondral	10) Supraspinatus insersiyosu	15) Plantar fasya insersiyosu

Entezitte inflamatuvar süreçte görüntüleme ile hiperemi ve vazodilatasyon tespit edilebilmektedir. MR görüntülemesi ile perientezal osteotit bulgusu olarak yumuşak doku ödemi tespit edilebilmekte ve aksiyal SpA'lerde sakroiliak, sternoklavikular ve omurga eklemlerinde inflamasyon görüntülenebilmektedir. Ayrıca MR görüntülemesi çalışmalarında periferik SpA'lerde plantar fasyada görülen entezitlerde ve mekanik nedenlere bağlı entezitlerde de perientezal osteotit bulguları görülebilmektedir (89).

Entezis-kemik bölgesindeki vaskülarizasyonda inflamasyona bağlı artmış kan akımı USG ile değerlendirilebilmektedir. Power Doppler sinyali kullanılarak vaskülarizasyonun ölçümü ile inflamatuvar entezit mekanik entezitten ayırt edilebilmektedir (89).

2.6.6.1 Entezit-inflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkisi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında (İBH) görülen sistemik inflamasyona bağlı periferik iskelet sistemine yansıyan en karakteristik örneklerinden biri de entezittir. Entezit, özellikle İBH'na eşlik eden SpA (İBH ilişkili artrit) olgularında sık gözlenir ve bu olgular hem aksiyel tutulum (sakroiliak eklemler, omurga) hem de periferik entez bölgelerinde (örneğin aşil tendonu, plantar fasiya) inflamasyonla başvurabilir. Özellikle subklinik seyreden entezitlerin varlığı, inflamasyonun bağırsak dışı hedef organlara olan etkisini göstermesi açısından önemlidir. D'Agostino ve arkadaşları entezitin SpA spektrumundaki merkezi rolünü vurgularken, İBH ile birlikte görülen enteropatik artritlerde de entezit bulgularının hem fizik muayene hem de görüntüleme yöntemleri ile yüksek sıklıkta saptandığını bildirmiştir (91).

Bertolini ve arkadaşlarının İtalya'da 2020 yılında yaptığı, erişkin yaş grubu İBH tanılı 148 hastanın dahil olduğu çok merkezli cross-sectional bir çalışmada hastalar muskuloskeletal tutulum açısından klinik ve USG ile değerlendirilmiş. Hastaların öyküsünde ÜK tanılı hastalarda daha fazla olmak üzere %40.5'inde muskuloskeletal tutulum öyküsü mevcutmuş. Hastaların %13.5'inde inflamatuvar bel ağrısı, %14.9'unda periferik artrit, %14.2'sinde entezal inflamasyon,

%2.7'sinde daktilit varmış. Romatolojik değerlendirmede hastaların %19.6'sında en az bir ağrılı eklem bulgusu ve hastaların %33'ünde entezit bulgusu görülmüş. USG değerlendirmesinde ise hastaların %19.7'sinde diz ve ayak bileğinde en az bir USG anomali görülmüş. USG'de akut entezal lezyonlar hastaların %43.8'inde, kronik entezal lezyonlar ise %83.8'inde görülmüş. Hastaların %37.8'i ASAS kriterlerine göre SpA olarak değerlendirilmiş. Hastaların %8.1'i aksiyal SpA, %29.7'si periferik SpA olarak değerlendirilmiş. Ayrıca subklinik olarak eklem şikayeti olmadan USG'de entezal bulgu olabileceği görülmüş (92).

Brakenhoff ve arkadaşlarının yaptığı 11 İBH tanılı eklem ağrısı şikayeti olan hastalar ile eklem ağrısı olmayan İBH tanılı kontrol grubu 11 hastanın bulunduğu çalışmada hastaların el eklemleri MR ile değerlendirilmiş. Eklem ağrısı olan grupta 2 hastada entezit bulgusu görülmüş. Kontrol grubunda entezit bulgusu görülmemiş. 2 hastada metakarpal bölgede subkondral kemik iliği ödemi görülmüş (93).

Rovisco ve arkadaşlarının yaptığı, İBH ve SpA tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubu ile değerlendirildiği çok merkezli çalışmada muskuloskeletal şikayeti olmayan hastalar USG ile değerlendirilmiş. İBH tanılı hastaların %84.1'inde en az bir, %50'sinde en az üç, %40.8'inde en az beş, %17.1'inde ise en az ondan fazla bölgede entezal anomali görülmüş. En sık patellar tendonun etkilendiği görülmüş. USG bulguları sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı görülürken spondilaortropati ve İBH tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamış. Subklinik eklem bulguları İBH tanılı hastalarda yaygın olabileceği düşünülmüş (94).

Husic ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada İBH tanısı olup SpA tanısı olan 14 hasta ve SpA tanısı olmayan 33 hastanın periferik eklemleri USG ile

değerlendirilmiş. Kontrol grubu olarak 18 sağlıklı hasta ve 26 irritabl bağırsak sendromu tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiş. En sık USG bulgusu entezofit ve erozyon olarak görülmüş. İBH tanılı hastalarda daha sık USG bulguları görülmüş. SpA tanılı olan ve olmayan grub arasında anlamlı farklılık görülmemiş (95).

Bandinelli ve arkadaşlarının yaptığı, İBH tanılı hastaların entezit açısından Power Doppler USG ile değerlendirildiği çalışmada USG ile eklem şikayeti açısından asemptomatik hastalarda entezal bulguların olabileceği görülmüş. Entezal tutulumun hastalık aktivitesi ve süresi ile ilişkisiz olduğu görülmüş (96).

Ottaviani ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli cross-sectional İBH tanılı erişkin hastaların bulunduğu çalışmada eklem ağrısı olan 183 hastanın spinal ve sakroiliak eklemleri MR ile, periferik eklemleri USG ile değerlendirilmiş. Hastaların %30'una spondiloartroapti tanısı konulmuş. USG ile hastaların %25'inde entezal anomaliler görülmüş (97).

2.7 Spondiloatropati

Spondiloartropatiler (SpA), seronegatif (Romatoid Faktör negatif) inflamatuvar romatolojik hastalıklar grubunu oluşturan, aksiyel eklemler (omurga ve sakroiliak eklemler) ve periferik eklemlerin tutulumunu içeren, entezis bölgeleri (tendon ve ligamentlerin kemiğe tutunduğu yerler) ve çeşitli ekstraartiküler organ sistemlerini tutabilen, klinik, radyolojik, genetik ve patofizyolojik özellikler gösteren heterojen bir hastalık grubudur (98,99).

Spondiloartropatiler (SpA), aksiyal SpA ve periferik SpA olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Aksiyal SpA, esas olarak omurga ve sakroiliak eklemlerin

tutulumu ile karakterizedir ve radyografik aksiyal SpA (diğer adıyla AS) ve non-radyografik aksiyal SpA olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Radyografik aksiyal SpA, sakroiliak eklemler veya omurgada direkt grafilerle saptanabilen yapısal hasar gelişebilmektedir. Non-radyografik aksiyal SpA ise klinik olarak aksiyal tutulum bulguları gösteren, ancak radyografik olarak yapısal değişiklik bulunmamaktadır. Periferik SpA ise periferik eklemler, entezis bölgeleri ve parmakların tutulumu ile seyreden hastalık grubudur. Bu grupta psöriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit ve reaktif artrit bulunmaktadır (100).

Tablo 14: Spondiloartroatilerin Klinik Alt Tipleri (101).

Alt Tip	Temel Özellikler	Tutulum Bölgeleri	Ayrıcı Bulgular
Ankilozan Spondilit	Kronik, ilerleyici aksiyel tutulum	Omurga, sakroiliak eklemler	Radyografik sakroileit, HLA-B27+, erkeklerde sık
Non-radyografik Aksiyal SpA	Klinik belirtiler var, radyografik değişiklik yok	Sakroiliak eklem (MRI ile inflamasyon)	Kadınlarda daha sık, ilerleyici olmayabilir
Psöriatik Artrit	Psöriazis ile ilişkili, aksiyel/periferik tutulum olabilir	El-ayak eklemleri, parmaklar, tırnaklar	Daktilit, tırnak distrofisi, cilt lezyonları
Reaktif Artrit	Genitoüriner veya gastrointestinal enfeksiyon sonrası gelişir	Asimetrik alt ekstremite eklemleri	Konjonktivit, üretrit, mukokutanöz lezyonlar
İBH ile ilişkili Artrit	Crohn veya ÜK ile birlikte	Hem aksiyel hem periferik eklemler	GİS şikayetleri eşlik eder, entezit sık
Ayrırt edilemeyen SpA	SpA kriterlerini karşılayan, ancak spesifik tanımlanamayan tip	Değişken	Diğer tiplere uymayan, sınırlı bulgular

2.7.1 Spondiloartropatilerde etiyoloji ve patogenezi

Spondiloartropatilerin (SpA) etiyolojisi ve patogenezi net olarak henüz bilinmemekle birlikte, mevcut kanıtlar hastalık gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle HLA-B27 başta olmak üzere bazı genetik faktörlerin, hastalığa duyarlılığı artırdığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, çevresel faktörlerin de (enfeksiyonlar ve bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen bozulmalar vb.) hastalığın ortaya çıkışında katkı sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalar, mikroorganizmaların hastalık sürecini tetikleyici bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, enfeksiyöz ajanların veya bağırsaktaki mikrobiyal dengenin bozulmasının, konak bağışıklık sistemiyle etkileşime girerek otoimmün/inflamatuvar süreçleri başlatabileceğini desteklemektedir. Bu bağlamda, genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşim, SpA'lerin patogenezinde temel belirleyiciler olarak değerlendirilmektedir (102).

Spondiloartropatilerde (SpA), inflamasyonun yanı sıra yeni kemik oluşumu da hastalığın belirgin patolojik özelliklerinden biridir. Bu durum, özellikle entez bölgelerinde gözlemlenir ve SpA'nin ayırt edici yapısal değişikliklerinden biridir. Entez bölgesindeki trabeküler kemik dokusu, sürekli olarak mikrotravmalara maruz kalmakta; bu travmalar hasarı takiben onarım süreci ile sonuçlanmaktadır. Bu iyileşme süreci sırasında, endochondral ossifikasyona özgü hipertrofik kondrositler (büyümüş kıkırdak hücreleri) tespit edilmiştir. Bu hücrelerin varlığı, kemik yapım sürecinde aktif rol oynadığını göstermektedir (102).

Spondiloartropatilerin (SpA) genetik yönü incelendiğinde, hastalık ile en güçlü ilişkilendirilen genetik belirtecin majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I antijeni olan HLA-B27 olduğu görülmektedir. Özellikle AS hastalarının %95'inden fazlasında HLA-B27 pozitifliği saptanmışken, bu oran genel popülasyonda %10'un altındadır. *HLA-B27* pozitif bireylerde AS gelişme riski %5–7 olarak bildirilmiştir (103).

HLA-B27 molekülü, kromozom 6'daki MHC bölgesinde yer alan B lokusunda kodlanan bir alfa zinciri ile, MHC dışı bir gen tarafından kodlanan β 2-mikroglobulin adlı beta zincirinden oluşmaktadır. Bu kompleksin temel görevi, sitotoksik T lenfositlere sunulmak üzere kısa antijenik peptitleri tanıtmaktır. *HLA-B27*'nin SpA ile ilişkili olmasının temelinde, özgün peptit bağlama spesifikliği, yanlış katlanma eğilimi, ağır zincir homodimerleri oluşturma eğilimi ile hastalık patogeneze katkıda bulunabilecek potansiyele sahip olduğu görülmektedir (104,105,106).

HLA-B27, enfeksiyöz ajanlardan veya vücudun kendisinden gelen belirli peptitleri MHC sınıf I molekülü olarak sunar. Bu peptitler, bağışıklık sistemini yanıltabilir. Moleküler taklit sonucu otoimmün CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonu ile eklem iltihabı gelişebilir (107,108).

HLA-B27'nin ER' da yanlış katlanma eğilimi vardır. Bu yanlış katlanma, ER stresine ve katlanmamış protein yanıtının devreye girmesine yol açar. Bu süreçte proinflamatuvar sitokinler (ör. IL-23, IL-17) üretilerek inflamasyon tetiklenebilir (109,110).

HLA-B27 hücre yüzeyinde homodimerler (aynı moleküllerin çiftleri) oluşturabilir. Bu yapılar, KIR3DL2 gibi NK hücreleri ve T hücre reseptörleriyle etkileşime girer. Bu da Th17 hücrelerinin aktivasyonu ve hayatta kalmasıyla inflamasyonu şiddetlendirebilir (111).

Endoplazmik retikulumda (ER) bulunan ERAP1 ve ERAP2 adlı aminopeptidazlar, MHC I üzerinden sunulacak peptitleri keserek hazırlar. Bu enzimlerdeki genetik farklılıklar (polimorfizm), HLA-B27 tarafından sunulan peptitlerin niteliğini değiştirerek bağışıklık sisteminin otoimmün bir yanıt vermesine neden olabilir (112,113).

Bağırsak florasında meydana gelen dengesizlik (disbiyozis), mukozal bağışıklığı bozarak sistemik inflamasyonu artırabilir. HLA-B27'nin mikrobiyota kompozisyonunu etkilediği düşünülmektedir. Bu durum, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi göstermektedir (114).

Spondilaortropatilerin (SpA) patogenezinde TNF ve IL-23 Sitokinleri inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde anahtar rol oynamaktadır (115,116).

Tümör Nekroz Faktör'ün (TNF) SpA patogenezindeki rolü, özellikle TNF inhibitörlerinin klinik etkinliği ile güçlü şekilde desteklenmiştir. Genetik düzeyde de bu ilişki, TNFR1 ve onun sinyal iletim molekülü TRADD ile olan bağlantılarla doğrulanmaktadır. Bununla birlikte, TNF'nin bu hastalığı nasıl yönlendirdiği hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayvan modellerinde TNF aşırı ekspresyonu sakroileit benzeri bulgulara yol açmakta, bazı modellerde stromal hücrelerde TNFR1 aracılığıyla sinyal iletimi ön planda gösterilmektedir. SpA hastalarının

sinoviyal sıvılarında çözüdür TNF düzeylerinin düşük olması ve sadece transmembran TNF aşırı ekspresyonu gösteren farelerde omurga deformitelerinin gelişmesi, TNF'nin farklı formlarının ve reseptörlerinin hastalıkta ne şekilde rol oynadığının detaylı olarak araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır (115,116).

Spondiloartropatilerde (SpA) ikinci önemli sitokin olan IL-23, hem IL-23R genindeki risk varyantları hem de HLA-B27'nin neden olduğu katlanmamış protein yanıtı aracılığıyla IL-23 üretimini artırması ile dikkat çekmektedir. IL-23 düzeylerindeki bu bozulma, Th17 hücrelerinin IL-17 üretiminde anormal yanıtlar geliştirmesine neden olabilir. Ayrıca, TNFSF15, CARD9 ve DR3-TRADD yolları da Th17 hücrelerinin aktivasyonunu etkileyebilmektedir (117,118,119).

IL-1 ve IL-6 da SpA patogeneğinde potansiyel rol oynayan sitokinler arasında yer almaktadır. Genetik düzeyde IL-1 ile ilişki bulunması ve IL-6'nın Th17 yanıtının indüksiyonundaki rolü, bu sitokinlerin de immün disfonksiyon zincirine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (120).

Spondiloartropati (SpA) hastalarının yaklaşık yarısında, gastrointestinal semptomlar olmasa bile, kolonoskopik biyopsilerde mikroskopik bağırsak inflamasyonu tespit edilmiştir. Bu inflamasyon, akut (enfeksiyöz enterokolit benzeri) veya kronik (erken CH' na benzer) morfolojik özellikler gösterebilir. Kronik bağırsak inflamasyonu, AS gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, eklem ve bağırsak inflamasyonunun birlikte remisyona girmesi, bu iki sistem arasındaki patofizyolojik bağlantıyı desteklemektedir (121).

Spondiloartropati (SpA) hastalarında, özellikle HLA-B27 transgenik sıçan modellerinde, bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişiklikler (disbiyozis) gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler arasında Prevotella türlerinin artışı ve Rikenellaceae gibi koruyucu bakterilerin azalması yer almaktadır. Bu mikrobiyal dengesizlik, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonuna yol açabilir. Özellikle IL-23/IL-17 eksenini üzerinden Th17 hücrelerinin aktivasyonu, hem bağırsak hem de eklem inflamasyonuna katkıda bulunabilir (122,123).

Bağırsak mukozasında aktive olan T hücreleri, eklem dokularına göç edebilir. SpA hastalarının sinovyal dokularında, bağırsak kaynaklı lenfositlerin homing (göç) reseptörleri (örneğin, $\alpha 4\beta 7$ integrin) tespit edilmiştir. Bu durum, bağırsak ve eklem arasında ortak bağışıklık mekanizmalarının varlığını desteklemektedir (124).

2.7.2 Spondiloartropatilerde klinik bulgular

İnflamatuvar bel ağrısı özellikle aksiyel SpA'lerin tipik klinik bulgularındandır. Sıklıkla genç erişkin yaşlarda başlar ve kronik bir seyir gösterir. ASAS tarafından inflamatuvar bel ağrısını tanımlamak için; 40 yaşından önce başlangıç, sinsi (yavaş) başlangıç, üç aydan uzun süren kronik ağrı, egzersizle düzelme, istirahatle azalmama ve 30 dakikadan uzun sabah tutukluğu kriterlerinden en az dördünün bulunması inflamatuvar bel ağrısını düşündürür. Ağrı genellikle sakroiliak eklem bölgesinde, kalça veya belin alt kısmında lokalizedir ve geceleri

artabilir. Hastalar çoğu zaman sabahları yataktan kalkmakta zorlanır ancak gün içinde hareket ettikçe şikayetlerinde belirgin azalma olur (125).

Aksiyal Spondiloartropati'lerde (SpA) eşlik eden diğer kas-iskelet sistemi bulgularında kalça ağrısı genellikle iki taraflı bazen tek taraflı olarak sakroiliak eklem tutulumunu gösterebilir (125). Periferik artrit aksiyal spondiloartropatili hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve genellikle ayak bilekleri, kalçalar, diz ve omuz eklemleri etkilenir (126). Hastalarda entezit bulgusu aşıl tendonunun bağlanma yeri, ekstrapinal alanlar arasında plantar fasya kalkaneal bağlanma yeri, topuk, patella, omuzlar, kostokondral bağlantılar, manubriosternal ve sternoklaviküler eklemler ve üst iliak kret boyunca bulunur ve bu entezial bölgelerdeki hassasiyet enteziti düşündürür (127). Daktilit ayak ve el parmaklarının şişmesi ile karakterize hastaların %6'sında görülebilir (128). Ayrıca omurga hareket kısıtlılığı ve göğüs genişlemesinde kısıtlılık bu hastalarda görülebilir (129).

Aksiyal Spondiloartropati'lerde (SpA) kas-iskelet sistemi dışı bulgularında üveit, İBH ve psöriasiz gibi bulgular eşlik etmektedir. Üveit %30 oranında görülebilmekte ve HLA-B27 ile ilişkilidir (130). İleum ve kolon mukozasında inflamasyon aksiyal spondiloartropatili hastaların %50'sinde tespit edilebilmektedir ve bu hastalarda İBH gelişebilmektedir (131). Psöriasiz hastaların yaklaşık %10'unda bulunmaktadır ve bu hastalarda daha sık periferik eklem tutulumu ve daha şiddetli tablo ortaya çıkmaktadır (132).

Periferal Spondiloartropati'lerde (SpA) periferik eklem tutulumu genellikle diz ve ayak bilekleri olmak üzere alt ekstremiteleri tutmaktadır. Hastaların %70'inde asimetrik ve oligoartiküler şekilde görülür (133). Entezit SpA'lere özgül bir bulgu olarak hastalarda mevcuttur (134). Daktilit periferik spondiloartroati hastaların %23'ünde görülür (126). İnflamatuvar sırt ağrısı hastaların %21'inde eşlik edebilir (135).

Periferal Spondiloartropati'lerde (SpA) eklem dışında üveit, bağırsak mukozasında inflamasyon ve psöriasiz gibi bulgular görülebilir. Üveit HLA-B27 pozitifliği olan bireylerde %17'sinde görülebilir (126). Hastaların %4'ünde aksiyal SpA ile benzer oranda bağırsak inflamasyonu görülebilir ve sıklıkla klinik olarak sessiz görülür (136). Psöriasiz hastaların %12'sinde eşlik edebilir (136).

Tablo 15: Beş Seronegatif Spondiloartropati Alt Grubunun Demografik, Klinik, Laboratuvar, Tedavi ve Prognoz Özellikleri (82,83)

Kategori	Ankilozan Spondilit	Psöriyatik Artrit	Reaktif Artrit	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ilişkili Artırt	Juvenil Başlangıçlı Spondiloartropati
Cinsiyet (E/K)	3:1	1:1	5-10:1	1:1	1:2
Yaş (yıl)	20–40	35–45	Her yaş	20–40	< 16
HLA-B27 Pozitifliği	> %90	Aksiyel %50–70 Periferik %20	%60–80	Aksiyel %50–70 Periferik %20	%10
Tutulan eklemler	Omurga, sakroiliak	Her bölge	Periferik, sakroiliak	Periferik	Periferik, sakroiliak
Periferik tutulum	%30, alt ekstremit	Yaygın, üst ekstremit	Yaygın, alt ekstremit	Yaygın, alt ekstremit	Yaygın, alt ekstremit
Sakroiliit	%100	%50	%30 (ürogenital)	%20	%40–60
Daktilit	Nadir	Yaygın	Yaygın	Nadir	%20
Entezit	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Nadir	Nadir
EAM (Ekstraartiküler bulgular)	Barsak, cilt, üveit	Barsak, cilt, üveit	Cilt, üveit	Barsak, cilt, üveit	Barsak, cilt, üveit
Tedavi	Fizik tedavi, NSAİİ, periferik için csDMARD, biyolojik tedavi, JAK inhibitörü	NSAİİ, sistemik steroidden kaçınılmalı, periferik için csDMARD, biyolojik, PDE4 inhibitörü	NSAİİ, Chlamydia kaynaklı için antibiyotik, periferik için csDMARD	Coxib, csDMARD, biyolojik tedavi, JAK inhibitörü	Fizik tedavi, NSAİİ, csDMARD, biyolojik ajanlar
Prognoz	Yaşamı tehdit eden EAB'ler (kalp, barsak, nörolojik sistem)	Eşlik eden hastalıklarla aktivite artabilir	Genellikle kendini sınırlayan	Barsak aktivitesi kontrol altındaysa nadiren ciddi	Erişkin SpA ve diğer JIA alt tiplerine göre daha fazla deformite ve kalça protezi ihtiyacı

2.7.3 Spondiloartropatilerde tanı ve sınıflandırma

Ulusal Spondiloartropati Değerlendirme Grubu (ASAS) 2009 yılında aksiyal SpA, 2011 yılında periferik spondiloartropati için klasifikasyon kriterleri

yayınlanmıştır. Aksiyal SpA için radyografik (skleroz, eklem aralığında daralma, erozyon, ankiloz) veya MR (sakroiliak eklem inflamasyonu, kemik iliği ödemi) bulguları yanı sıra bir SpA karakteristik özelliğini karşılaması gerekmekte veya HLA B27 pozitifliği ile en az iki karakteristik SpA bulgusunun olması ile ASAS kriterlerine göre tanı konulabilmektedir. Periferik SpA için periferik artrit (asimetrik, genellikle alt ekstremitelerde), daktilit, entezit ile birlikte en az iki karakteristik SpA özelliğini karşılaması ile ASAS kriterlerine göre tanı konulabilmektedir (82,83).

2.7.3.1 ASAS Kriterlerine göre spondiloartropati sınıflandırması

2.7.3.1.1 Aksiyel Spondiloartropati

Aksiyel Spondiloartropati (SpA), temel olarak ≥ 3 aydır devam eden bel ağrısı olan ve başlangıç yaşı 40'ın altında olan hastaları kapsar. Bu hastalarda aksiyal SpA tanısı konulabilmesi için şu iki ana kriterden biri karşılanmalıdır:

Görüntüleme: Sakroileit görüntüleme ile (radyografi veya MRG) gösterilmeli ve en az bir başka SpA özelliği bulunmalıdır (örneğin, daktilit, entezit, üveit vb.).

HLA-B27: HLA-B27 pozitifliği bulunmalı ve en az iki başka SpA özelliği eşlik etmelidir.

Non-radyografik aksiyel Spondiloartropati (SpA), görüntüleme ile saptanabilir yapısal değişikliklerin (örneğin radyografik sakroileit) olmaması

durumudur. Buna karşın radyografik aksiyal SpA veya klasik AS, sakroiliitin radyografik olarak doğrulandığı durumu ifade eder.

2.7.3.1.2 Periferik Spondiloartropati

Periferik Spondiloartropati, bel ağrısı şikayeti bulunmayan ancak aşağıdaki periferik tutulumlardan biri olan hastaları kapsar:

- Periferik artrit
- Entezit
- Daktilit

Bu bulgulara ek olarak aşağıdaki iki grup klinik/immünolojik özelliklerden biri veya daha fazlası gereklidir:

- **Grup A (≥ 1 özellik):** Üveit, psöriyazis, CH/ÜK, enfeksiyon öyküsü, HLA-B27 pozitifliği, görüntüleme ile gösterilmiş sakroileit
- **Grup B (≥ 2 özellik):** Artrit, entezit, daktilit, geçmişte inflamatuvar bel ağrısı, birinci derece akrabalarda SpA öyküsü

Tablo 16: Spondiloartropati için ASAS (Assesstment in SpondyloArthritis International Society) Klasifikasyon Kriterleri

SpA için ASAS (Assesstment in SpondyloArthritis International Society) Klasifikasyon Kriterleri (82,83)	
Aksiyal SpA	Periferal SpA
>3 ay bel ağrısı, <40 yaş başlangıç	Periferal semptomlar
Görüntülemelerde sakroileit ile eşlik eden bir ya da daha fazla bulgu olması ya da HLA B27 pozitifliği ile eşlik eden iki ya da daha fazla bulgu olması	Artrit, entezit ya da daktilite eşlik eden bulgu
• İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit • Üveit • Daktilit • Psöriasis • Crohn/ÜK • NSAİ yanıtının olması • Aile öyküsü • HLA-B27 • CRP yüksekliği	Bir ya da daha fazla eşlik eden; • Üveit • Psöriasis • Crohn/ÜK • Önceki enfeksiyon • HLA-B27 • Görüntülemelerde sakroileit Ya da İki ya da daha fazla eşlik eden; • Artrit • Entezit • Daktilit • İnflamatuvar bel ağrısı • Aile öyküsü

2.7.4 Spondiloartropatilerde tedavi

2.7.4.1 Aksiyal Spondiloartropati tedavisi

Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) ve Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) tarafından yayınlanan önerilere göre, aksiyel SpA yönetiminde farmakolojik tedavilere ek olarak; eğitim, egzersiz, fizik tedavi, rehabilitasyon, hasta dernekleri ve öz yardım grupları birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (137).

Sigara kullanımı, aksiyal spondiloartropatide (SpA) daha kötü klinik ve radyografik sonuçlarla ilişkilendirilmesi nedeniyle bırakılması önerilir (138). Hasta eğitimi, aksiyal SpA yönetiminde farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları

arasında temel bir unsurdur (139). Düzenli egzersizin hastalık aktivitesini azalttığını ve sistemik anti-inflamatuvar yanıtı hafifletebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, uluslararası kılavuzlar aksiyal SpA hastalarının hastalığın tüm evrelerinde sık egzersiz yapılmasını önermektedir (140).

Spondiloartropati (SpA) hastalarının farmakolojik tedavisi mevcut kas-iskelet sistemi ve kas-iskelet sistemi dışı klinik bulguları, eşlik eden hastalıklar ve psikososyal faktörlere göre bireyselleştirilmelidir. Tedavide NSAİİ'lar, konvansiyonel sentetik DMARD'lar, biyolojik DMARD'lar ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar kullanılmaktadır (141).

Kontrendikasyon yoksa, NSAİİ'ler SpA'lerin farmakolojik tedavisinde ilk basamak olarak önerilmektedir. NSAİİ'ler COX enzimlerini inhibe ederek ağrı ve inflamasyonu azaltır. ASAS/EULAR önerilerine göre, aktif aksiyal SpA hastalarında biyolojik veya hedefe yönelik DMARD'lar düşünülmeden önce, tam antiinflamatuvar dozda en az iki farklı NSAİİ'nin toplam 4 hafta kullanılması önerilir (142). Hem non-selektif hem de COX-2 selektif inhibitör NSAİİ'ler etkilidir. NSAİİ'lerin yeni kemik oluşumunu ve radyografik ilerlemeyi inhibe edebileceği yönünde gözlemsel çalışmalar mevcuttur (143,144). Wanders ve arkadaşlarının çalışmasında, düzenli celecoxib kullanımının, isteğe bağlı kullanıma kıyasla omurga radyografik progresyonunu daha fazla inhibe ettiği gösterilmiştir (145).

2022 ASAS/EULAR güncellenmiş önerilerine göre, yüksek hastalık aktivitesine sahip ve en az iki farklı NSAİİ'a rağmen yanıt alınamayan hastalarda biyolojik DMARD'lar veya hedefe yönelik sentetik DMARD'lar tedaviye

başlanması önerilmektedir. Bu ajanlar arasında TNF inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri ve Janus kinaz inhibitörleri yer almaktadır. İlk tercih olarak TNF inhibitörleri ve IL-17 inhibitörlerinin kullanılması önerilir (142).

Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri, AS tedavisi için onaylanan ilk biyolojik DMARD'lar olmuştur. Adalimumab, sertolizumab pegol, etanercept, golimumab ve infliksimab gibi tüm TNF inhibitörleri, radyolojik AS hastalarında aksiyel bulgular üzerinde benzer etkinlik göstermiştir (146,147,148,149,150). TNF inhibitörlerinin hastalık aktivitesini azaltarak radyografik progresyonu yavaşlatabilmektedir (151,152,153). Meta-analizler, TNF inhibitörlerinin radyolojik ve radyolojik olmayan AS hastalarında, objektif inflamasyon bulgusu (MRI inflamasyonu veya yüksek CRP) mevcut olduğu sürece, eşit derecede etkili olduğunu doğrulamıştır (154).

Spondilartropati (SpA) patogenezinde IL-17/IL-23 aksının öneminin anlaşılmasıyla birlikte, bu yolu hedefleyen yeni biyolojik tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bu grup, Th17 hücreleri ile ilişkili sitokinlerin inhibisyonunu sağlamaktadır. Günümüze kadar aksiyal SpA tedavisinde Secukinumab (IL-17A inhibitörü), Ixekizumab (IL-17A inhibitörü) ve Bimekizumab (IL-17A/F çift inhibitörü) ajanlar onay almıştır. Bu ajanlar radyolojik ve radyolojik olmayan SpA tedavisinde etkili bulunmuştur (154).

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, JAK ailesine ait enzimlerin (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) aktivitesini seçici veya çoklu şekilde inhibe ederek JAK-STAT yolları üzerinden inflamatuvar sinyal iletimini bozarlar. Aksiyal SpA tedavisinde kullanılabilmektedir fakat kardiyovasküler riskleri ve güvenlik profilleri nedeniyle

hasta seçiminin dikkatli yapılması önerilmektedir (141). Seçici JAK1 inhibitörü olan Upadacitinib EMA tarafından radyolojik ve radyolojik olmayan SpA tedavisinde onay almıştır (155,156). JAK1 ve JAK3 inhibitörü olan Tofacitinib EMA tarafından radyolojik aksiyal SpA tedavisi için onay almıştır (157,158).

2.7.4.2 Periferik Spondiloartropati tedavisi

Periferik Spondiloartropati (SpA) tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar kullanılmaktadır. Farmakolojik olmayan tedavilerde komorbiditelerin önlenmesi, sigaranın bırakılması, egzersiz ve fizik tedavi ve rehabilitasyon bulunmaktadır (159). Farmakolojik tedavide ilk basamakta konvansiyonel sentetik DMARD'lar ve glukokortikoid enjeksiyonu kullanılabilir (141). Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda biyolojik DMARD'lara geçilmesi önerilir. TNF alfa inhibitörlerinden Adalimumab ve Golimumab periferik SpA'lerin tedavisinde etkilidir (160,161).

Periferik artrit, spondilit, entezit veya daktilit varlığında ilk tedavi seçeneği olarak NSAİİ kullanımı önerilmektedir (162). NSAİİ'lerin etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, eklem şikayetlerinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (163). Lokal glukokortikoidler periferik artrit, entezit veya daktilit varlığında ek tedavi olarak kullanılabilir. Az sayıda eklem tutulumu varsa başlangıç tedavisi olarak da düşünülebilir. Konvansiyonel sentetik DMARD'lardan metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid gibi ajanlar periferik artrit ve daktilit tedavisinde etkilidir (164).

Prostaglandin E4 (PDE4) inhibitörü Apremilast periferik artrit, daktilit ve entezit tedavilerinde kullanılabilir (140). JAK inhibitörlerinden Upadacitinib, Tofacitinib entezit tedavisinde fazIII çalışmalarında etkili olduğu görülmüştür (165,166).

Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab), periferik SpA ile ilişkili periferik artrit, daktilit, entezit, aksiyal tutulum, psöriyatik cilt lezyonları ve tırnak tutulumu üzerinde etkilidir (167). IL-17 inhibitörlerinden Sekukinumab ve İxekizumab periferik artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulumda onaylıdır (168,169). IL12/23 inhibitörü Ustekinumab periferik artrit, entezit ve daktilit tedavisinde etkilidir (170). T hücre aktivasyonu inhibitörü Abatacept periferik artrit, entezit ve daktilit tedavilerinde tercih edilebilir (171).

2.7.4.3 Spondiloartropati ilişkili inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH), SpA'de sık bildirilen bir diğer ekstraartiküler tutulumdur ve kolonik mukozada TNF- α 'nın yüksek düzeylerde eksprese edildiği bilinmektedir (172).

Crohn hastalığı (CH) için onaylı biyolojik ve hedefe yönelik sentetik DMARD tedavi seçenekleri şunlardır; TNF inhibitörleri adalimumab, infliximab ve certolizumab pegol (certolizumab pegol Avrupa Birliği'nde onaylı değildir), IL-12/23 inhibitörü ustekinumab ve bağırsak seçici $\alpha 4\beta 7$ integrin antikoru vedolizumab. ÜK için ise adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab ve

vedolizumab, JAK inhibitörleri (tofasitinib, upadacitinib ve filgotinib) ve Sfingozin 1 Fosfat (S1P) reseptör modölatörü ozanimod onaylı tedavilerdir (141).

Aksiyal Spondiloartropati (SpA) hastalarında eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı varsa, monoklonal TNF-alfa antikorları tercih edilmelidir. Ancak kullanılacak ilaç seçiminde İBH tipine göre onay durumları dikkate alınmalıdır. CH için adalimumab, certolizumab pegol, infliksimab ve JAK inhibitörü upadacitinib onaylıdır. ÜK için ise adalimumab, golimumab, infliksimab ve JAK inhibitörleri tofasitinib ile upadacitinib onaylıdır. Bu nedenle, TNF-alfa monoklonal antikorlarının başarısız olduğu durumlarda JAK inhibitörleri alternatif tedavi seçenekleri olabilir (141).

2.8 İnflamatuvar Bağırsak İlişkili Artrit ve Spondiloartropatilerde Görüntüleme

Radyografi, USG, BT, MR ve sintigrafi SpA’lerde aksiyal ve periferel eklem görüntülemesinde yapısal durumu, inflamasyonu değerlendirmede ve tanısal amaçlı kullanılabilir. Her görüntüleme yöntemi SpA hastalık grubunun patolojisini göstermede, hastalık seyrinin değerlendirilmesinde, teşhis ve tedavinin belirlenmesinde, avantajları ve sınırlamalarına göre farklılık göstermektedir (173).

2.8.1 Radyografi

Radyografi ile erozyon, skleroz, ankiloz, osteoporoz ve kemik anomalileri değerlendirilebilir. Sakroiliak eklem radyografik görüntülemesinde subkondral kemiğin belirginliğinin azalması erken dönem SpA bulgusu olarak

değerlendirilebilmektedir. Kemik matriksinde erozyon bulgusu inflamasyon bulgusu olarak düşünülebilmektedir fakat inflamasyon ve kemik iliği değerlendirilmesi radyografik görüntüleme net olarak yapılamamaktadır. (174).

2.8.2 Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı Tomografi' nin (BT) radyografiye göre temel avantajı, erozyonları daha erken evrede tespit edebilme yeteneğidir. Az sayıda hastayı içeren sınırlı çalışmalar, sakroileitin tanısında BT'nin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Gothlin ve arkadaşlarının 910 bel ağrısı olan hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada BT ile sakroileitin tespit oranının (%25) düz radyografiye (%11) kıyasla iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (175). BT kullanımını esas olarak sınırlayan faktör, maruz kalınan radyasyon dozunun yüksek olmasıdır; ancak bazı araştırmacılar, radyasyon dozunu önemli ölçüde azaltabilecek aralıklı kesit kullanımını önermiştir(176).

Puhakka ve arkadaşlarının MR ve BT ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ise MRI'nın (%78) sakroileiti saptamada BT'ye (%71) göre daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, günümüzde BT'nin kullanımı, düz radyografide sakroiliak eklemlerin normal görüldüğü ve MRI erişiminin sınırlı olduğu inflamatuvar bel ağrısının tanısız değerlendirilmesiyle sınırlı kalmalıdır (177).

2.8.3 Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ile yumuşak doku inflamasyonu, inflamatuvar lezyonlar ve kemik iliği ödemi gözlemlenebilmektedir. Sakroiliak

eklem görüntülemesinde kapsülit, sinovit ve subkondral kemik iliği inflamasyonu gibi bulgular görülebilmektedir ve inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda sakroileit tanısında yüksek duyarlılığa (%71-95) ve özgüllüğe (%90-100) sahiptir (178).

Braun ve arkadaşlarının normal pelvik grafiye sahip 36 inflamatuvar bel ağrılı hasta, AS hastaları ve mekanik bel ağrılı bireylerle karşılaştırılmıştır. MRI'ın inflamatuvar bel ağrısını saptamada duyarlılığı %83, özgüllüğü %93 bulunmuştur (179).

Heuft-Dorenbosch ve arkadaşlarının çalışmasında inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda sakroileit tespitinde MRI'ın (%63) radyografiye (%50) göre daha duyarlı olmasına rağmen bel ağrısı olan 68 hastanın yalnızca yaklaşık üçte birinde sakroiliak eklem inflamasyonu ile saptanabilmektedir (180).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), periferik artriti değerlendirmek için kullanılabilmektedir fakat 8 yaşından küçük çocuklarda sedasyon gerekliliği nedeniyle kullanımını kısıtlamaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da MR ile hem akut değişiklikler (örneğin kemik iliği ödemi, sinovit ve eklem efüzyonu hem de kronik inflamatuvar değişiklikler (örneğin erozyonlar ve kırıldak anormallikleri) değerlendirilebilir. Ancak çocuklarda, yeni osifiye olmuş kemiklerdeki fizyolojik düzensizlikler nedeniyle kortikal erozyonları yorumlamak güç olabilir; bu fizyolojik düzensizlikler yanlışlıkla erozyon olarak değerlendirilebilir (181,182).

Giani ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli retrospektif çalışmada İBH tanılı hastalara yapılan MR görüntülemesinde asemptomatik hastalarda sakroiliak

eklem inflamasyonunun mevcut olabileceği ve erken teşhiste MR görüntülemesinin kullanılabileceği görülmüş (183).

Gerenli ve arkadaşlarının yaptığı, İBH tanılı pediatrik yaş grubu 27 hastanın dahil edildiği, hastaların sakroiliak eklem tutulumunun fizik muayene, radyografi, MRI ile değerlendirildiği çalışmada 8 hastada sakroileit görülmüş. Hastaların hiçbirinde HLA B27 pozitifliği görülmemiş (184).

Herregods ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çocuk hastalarda sakroiliit tanısında ASAS MRI kriterlerinin duyarlılığı yaklaşık %50, özgüllüğü ise %81 bulunmuş; bu durum, erişkin kriterlerinin çocuklarda tanısal kullanımının sınırlı olabileceğini göstermiştir (185).

Weber ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı genç sporcuların %39'unda ASAS MR kriterlerine göre sakroileit pozitif bulunmuş, ancak lezyonların çoğunun posterior iliak bölgede sınırlı olduğu ve erozyon gözlenmediği belirtilmiştir (186).

2.8.4 Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) periferik SpA bulgularını göstermede diğer görüntüleme yöntemlerine ve klinik muayeneye göre daha yüksek duyarlılığa (%58-96) ve özgüllüğe (%79-100) sahiptir. Entezit, sinovit, daktilit, bursit, kemik erozyonları, tenosinovit gibi eklem patolojileri USG ile değerlendirilebilmektedir. USG ile periferik entezal bölgeler detaylı değerlendirilebilmekte, doppler görüntülemesi ile entezit bulgusu yüksek özgüllükte (%90) değerlendirilebilmektedir (187).

Ultrasonografi (USG) eklemlerin aktif değ erlendirilebilmesi, inflamasyonun hızlı tespit edilebilmesi ve kullanım kolaylığı ile iyi bir görüntüleme tercihi olmaktadır. Bazı  alışmalarda USG'nin entezal inflamasyonu göstermesi ile SpA'lerin teşhisi ve diğ er patolojilerin dışlanmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Power Doppler USG SpA'lerde enteziti göstermede güvenilir bir görüntüleme yöntemi olmaktadır (187).

OMERACT tarafından USG açısından entezit kemiğ e yapışan tendon ve ligamentlerin kalınlaşması, hipoekoik görüntüsü olarak tanımlanır ve entezofit, erozyon ve düzensizlik gibi kemik değişiklikleri veya doppler sinyali görülebilir. Bu bulgular aktif inflamasyonu ve entezal yapısal hasarı göstermektedir. Tendonlarda hipoekojenite, kalınlaşma ve doppler sinyali geri dönüşümlü akut inflamasyon bulgusunu tanımlamakta, kalsifikasyon ve erozyonlar ise kronik irreversibl hasarı tanımlamaktadır (188).

Eder ve arkadaşlarının çalışmasında, SpA'li hastalarda ultrason ile en az bir entezit lezyonunun %80 oranında tespit edildiği, klinik muayene ile bu oranın %45'te kaldığı bildirilmiş; ayrıca Power Doppler ile aktif inflamasyon %35 oranında gösterilmiştir (189).

Gerenli ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli pediatrik yaş grubu İBH tanılı hastaların dahil edildiği, ekstraintestinal entezit bulularının klinik ve USG bulguları açısından değ erlendirildiği çalışmada 31 hasta değ erlendirilmiş. Hastaların %45'inde USG'de en az bir entezal bulgu görülmüş. Doppler USG entezit teşhisinde yüksek sensitiviteye sahip olduğu görülmüş (190).

Martinis ve arkadaşlarının yaptığı İBH tanılı muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda SpA ve fibromiyalji ayrımı açısından hastaların klinik ve USG ile değerlendirildiği çok merkezli çalışmada 81 hasta değerlendirilmiş. USG’de entezit bulgularının SpA hastalarında (%73.3) fibromiyalji hastalarına (%13.9) göre daha sık olduğu görülmüş (191).

Fujikawa ve arkadaşlarının yaptığı SpA semptomlarının görüldüğü hastaların değerlendirildiği tek merkezli çalışmada, periferik SpA’li hastalarda ultrason ile entezit saptamada duyarlılık %73.5, özgüllük %88.2 bulunmuş; Power Doppler pozitifliği ise hastaların %47.1’inde gösterilmiştir (192).

Sakellariou ve arkadaşlarının yaptığı, literatürde mevcut olan İBH tanılı hastaların USG ile eklem bulgularının değerlendirildiği çalışmaların derlemesinde İBH tanılı hastalarda USG ile entezit bulgusu %30—65 oranında saptanabildiği, subklinik entezit prevalansı %25-60 olarak değerlendirilmiş. Semptomsuz hastalarda Power Doppler ile entezit bulgusunun %10-30 oranında saptanabileceği belirtilmiş (193).

Ulucaköy ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli kesitsel bir çalışmada romatoloji bölümüne muskuloskeletal ağrı ile başvuran ve entezal ağrı düşünülen hastaların dahil edildiği çalışmada hastalar USG ile entezit açısından değerlendirilmiş. USG ile entezit doğrulanan hastaların %35.7’sinde periferik SpA tanısı konulmuş. Power doppler pozitiflik oranı ise %22.4 olarak bildirilmiştir. Entezit sayısındaki artış ile perierik SpA tanısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (194).

3. AMAÇ VE HİPOTEZ

Çalışmamızda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) yeni tanı alan ve takipte kolonoskopi yapılan hastalara eşlik eden ekstra intestinal bulgulardan kas ve iskelet sistemi tutulumunun incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda amacımız;

- 1) Kas iskelet sistemi şikayeti olan hastalarımızın klinik şikayetleri ile USG görüntülerinin korele olup olmadığını anlamak
- 2) İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanılı hastalarımıza ne sıklıkta kas iskelet tutulumunun eşlik ettiğinin görülmesi
- 3) Kas ve iskelet tutulumunun hastalık aktivasyonu ile korelasyonunun olup olmadığının değerlendirilmesi ve tedaviyi nasıl şekillendirdiğinin anlaşılması hedeflenmektedir.

Bu çalışma ile bağırsak dışı bulguların varlığı hastalık aktivasyonunun habercisi olduğunu ispat edebilirsek, ‘Erken dönemdeki tedavi değişikliği bu hastaların konforunu artırabilir mi?’ sorusuna yanıt bulmayı amaçladık.

4. MATERİYAL VE METOT

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji bölümünde, Temmuz 2022-Şubat 2025 tarihleri arasında, yeni tanı konulan yada takipli İBH tanılı kolonoskopi işlemine alınan hastalar arasından yapılan prospektif bir çalışmadır. Kolonoskopiye alınan hastalar eş zamanlı olarak kas iskelet sistemine ait sorgulamaları ve USG'leri yapıldı.

Tablo 17: Çalışmaya katılan hastalara kas-iskelet sistemi açısından sorulan sorular

Çalışmaya katılan hastalara kas-iskelet sistemi açısından sorulan sorular
Bel ağrısı Sabah tutukluğu Sakroiliak eklemdede ağrı Omuz ağrısı Kalça ağrısı Artrit Eklem ağrısı Topuk ağrısı Üveit Psöriasis Daktilit Ailede İBH, SpA, psöriasis öyküsü Eklem ağrısına NSAID yanıtı

Eklem USG'leri ile, bilateral diz, kalça, ayak bileği, el bileği, el parmak eklemleri (MCP, PIP, DIP), ayak parmak eklemleri (MTP), dirsek eklemleri, aşıl tendon, plantar fasya, patellar ligament, kuadriseps, epikondil, trokanter ve supraspinatus bölgeleri entezit bulguları varlığı açısından değerlendirildi. USG ile birlikte hastaların fizik muayenesinde supraspinatus, lateral epikondil, trokanter, medyal femur, kuadriseps, üst patellar ligament, alt patellar ligament, aşıl, plantar fasya, dirsek, el bileği, metakarpafaringeal, proksimal interfalangeal, distal

interfalangeal, kalça, diz, ayak bileği, metatarsafalangeal eklemleri değerlendirildi. Hastaların klinik, laboratuvar, endoskopik ve kolonoskopik İBH aktivitesi ile entezit bulgularının karşılaştırılması yapıldı.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı; revize Porto kriterlerine göre klinik, laboratuvar, radyoloji, endoskopi-kolonoskopi ve histopatolojik değerlendirmelere dayanarak konuldu. İBH tanı ve takibinde kullanılan testler; tam kan, albümin, ESH ve CRP düzeyi, fekal kalprotektin düzeyi, dışkı kültür, endoskopi, kolonoskopi, çift balon enteroskopi, batin USG'si, MR enterografi tetkikleri sırasıyla ihtiyaca göre yapıldı. Hastaların tanı ve takipleri sırasında PUCAI, PCDAI, MAYO SKOR, MAYO subscore, SES-CD indeksleri ve Paris Klasifikasyonu kullanıldı.

Tablo 18: Fizik muayenede entezit açısından değerlendirilen eklem bölgeleri

Fizik muayenede entezit açısından değerlendirilen eklem bölgeleri	
Bilateral supraspinatus	Bilateral aşıl
Bilateral lateral epikondil	Bilateral plantar fasya
Bilateral trokanter	Bilateral dirsek
Bilateral femur medial epikondil	Bilateral el bileği
Bilateral alt kuadriseps	Bilateral 1-5 MCP
Bilateral üst patellar ligament	Bilateral 1-5 PIP
Bilateral Patellar Lig. – Tuber Tibia	Bilateral 2-5 DIP
Bilateral 1-5 MTP	Bilateral kalça
Bilateral ayak bileği	Bilateral diz

Tablo 19: Ultrasonografi ile entezit açısından değerlendirilen eklem bölgeleri

Ultrasonografi ile entezit açısından değerlendirilen eklem bölgeleri	
Bilateral supraspinatus	Bilateral aşıl
Bilateral lateral epikondil	Bilateral plantar fasya
Bilateral trokanter	Bilateral dirsek
Bilateral femur medial epikondil	Bilateral el bileği
Bilateral alt kuadriseps	Bilateral 1-5 MCP
Bilateral üst patellar ligament	Bilateral 1-5 PIP
Bilateral Patellar Lig. – Tuber Tibia	Bilateral 2-5 DIP
Bilateral 1-5 MTP	Bilateral kalça
Bilateral ayak bileği	Bilateral diz
Bilateral kalça	

İzlemde hastaların tedavileri , entezit bulgularında değişiklik olup olmadığı, entezit bulguları olanların şikayetlerinin ne zaman geçtiği not edildi.

Hastaların malnütrisyon açısından yaşa göre boy ve kilo persentilleri ile Z skorları hesaplandı.

4.1 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 08/05/2023 tarih ve 376 numaralı oany kararı ile yürütülmüştür.

5. BULGULAR

5.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (1.çeyrek – 3.çeyrek) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's t testiyle incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkinin gücü Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırıldı. Kategorik verilerin analizlerinde ise Fisher'in kesin sonuçlu olasılık veya Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda pediatrik yaş grubundan 65 hasta dahil edildi. İzlemlerinde 37 hasta (%56,9) Crohn hastalığı (CH), 28 hasta (%43,1) Ülseratif Kolit (UK) tanısı aldı. Hastaların 37'si erkek, 28'i kız cinsiyetiydi. Tüm hasta grubunun yaş ortalaması 14,54 yıl, medyan değeri 15 yıl olup, hastaların yaşları 4-22 yıl arasında

değişmekteydi. İzlem süresi ortalaması 1,4 yıl, ortanca değeri 1,42 yıl olup, izlem süresi 0-2,67 yıl arasında değişmekteydi. İzlem süresinin minimum 0 yıl çıkması, çalışmanın son döneminde (Ocak–Şubat 2025) izlemeye alınan hastaların dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 37 Crohn hastası (CH) 19 (%51,4) erkek, 18 (%48,6) kız cinsiyetiydi. Bu grubun yaş ortalaması 14,8 yıl, medyan yaşı ise 15 yıl olarak saptandı. CH hastalarının yaşları 4,5-22 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama izlem süresi 1,44 yıl, ortanca izlem süresi ise 1,42 yıl olarak hesaplanmıştır. En uzun izlem süresi 2,67 yıl, en kısa izlem süresi ise çalışmanın son döneminde izlemeye alınan hastalar nedeniyle 0 yıl olarak belirlenmiştir.

Ülseratif kolit (ÜK) tanısı alan 28 hasta 18 (%64,3) erkek, 10 (%35,7) kız cinsiyetiydi. Bu grubun yaş ortalaması 14,1 yıl, medyan yaşı 15,1 yıl olup yaş dağılımı 6,3-18 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama izlem süresi 1,34 yıl, ortanca izlem süresi ise 1,33 yıl olarak hesaplandı. Minimum izlem süresi 0 yıl, maksimum izlem süresi ise 2,2 yıl olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 65 inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanılı hastanın 16'sında (%24,6) ailede İBH öyküsü, 12'sinde (%18,5) ailede SpA öyküsü ve 3'ünde (%4,6) ailede psöriasiz öyküsü mevcuttu. Genetik yatkınlık açısından değerlendirildiğinde, tüm İBH grubunda HLA-B27 pozitifliği 2 hastada (%3,1), heterozigot FMF pozitifliği 11 hastada (%16,9), homozigot FMF pozitifliği 1 hastada (%1,5) saptandı. Crohn hastalarının 9'unda (%24,3) ailede İBH, 10'unda (%27,0) SpA ve 2'sinde (%5,4) psöriasiz öyküsü mevcuttu. Bu grupta heterozigot FMF pozitifliği 6 hastada (%16,2), homozigot FMF pozitifliği 1 hastada (%2,7) ve

HLA-B27 pozitifliği 2 hastada (%9,5) bulundu. ÜK hastalarının ise 7'sinde (%25,0) ailede İBH öyküsü, 2'sinde (%7,1) SpA öyküsü bulunurken, ailede psöriasiz öyküsüne rastlanmadı. ÜK grubunda heterozigot FMF pozitifliği 5 hastada (%26,3) saptanmış olup, HLA-B27 ve homozigot FMF pozitifliği olan hasta bulunmamıştır.

Tablo 20: Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri, aile öyküsü ve genetik özellikleri

Özellik	Crohn (n=37)	Ülseratif Kolit (n=28)	Toplam (n=65)
Erkek	19 (%51,4)	18 (%64,3)	37 (%56,9)
Kız	18 (%48,6)	10 (%35,7)	28 (%43,1)
Yaş Ortalaması	14,8	14,1	14,54
Ortanca Yaş	15	15,1	15
İzlem Süresi Ortalaması (yıl)	1,44	1,34	1,4
Ortanca İzlem Süresi (yıl)	1,42	1,33	1,42
İzlem Süresi Aralığı (yıl)	0 – 2,67	0 – 2,2	0 – 2,67
Ailede İBH Öyküsü	9 (%24,3)	7 (%25,0)	16 (%24,6)
Ailede SpA Öyküsü	10 (%27,0)	2 (%7,1)	12 (%18,5)
Ailede Psöriasiz Öyküsü	2 (%5,4)	0	3 (%4,6)
HLA-B27 Pozitifliği	2 (%9,5)	0	2 (%3,1)
FMF Pozitifliği			
Homozigot	1 (%2,7)	5 (%26,3)	11 (%16,9)
Heterozigot	6 (%16,2)	0 (%0)	1 (%1,5)

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre vücut kitle indeksinin (VKİ) -2 SDS altında olması malnütrisyon, -3 SDS altında olması ağır malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır. Bodurluk ise boy değerinin -2 SDS altında olması olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), z-skoru (SDS) ile değerlendirildiğinde, 9 hasta (%13,8) z-skorunun -3'ün altında olup ağır

malnütre, 6 hasta (%9,2) -3 ile -2 arasında olup malnütre, 14 hasta (%21,5) ise -2 ile -1 SDS aralığında saptandı. Z-skoru -1 ile +1 aralığında olan 25 hasta (%38,5), 11 hasta (%16,9) ise VKİ z-skoru $>+1$ SDS olarak değerlendirildi. Hastaların boy değerleri z-skoru (SDS) ile değerlendirildiğinde, 2 hasta (%3,1) <-3 SDS ve 2 hasta (%3,1) -3 ile -2 SDS aralığında olup toplam 5 hasta bodur olarak değerlendirdi. 14 hasta (%21,5) ise -2 ile -1 SDS aralığında, 38 hasta (%58,5) -1 ve +1 SDS aralığında bulunurken, 9 hasta (%13,8) $>+1$ SDS olarak değerlendirildi.

Hastaların vücut ağırlığı z-skoru (SDS) ile değerlendirildiğinde, 10 hasta (%15,4) <-3 SDS, 8 hasta (%12,3) -3 ile -2 SDS arasında, 11 hasta (%16,9) -2 ile -1 SDS arasında, 23 hasta (%35,4) -1 ve +1 SDS aralığında, 13 hasta (%20,0) vücut ağırlığı z-skoru $>+1$ SDS olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların VKİ percentil değerleri incelendiğinde; 17 hasta (%26,2) $<3.$ percentilde, 10 hasta (%15,4) 3-10. percentilde, 10 hasta (%15,4) 10-25. percentilde, 8 hasta (%12,3) 25-50. percentilde, 7 hasta (%10,8) 50-75. percentilde, 5 hasta (%7,7) 75-90. percentilde, 4 hasta (%6,2) 90-97. percentilde ve 4 hasta (%6,2) $>97.$ percentilde yer almaktadır. Hastaların vücut ağırlığı percentil verilerine göre; 17 hasta (%26,2) $<3.$ percentilde, 6 hasta (%9,2) 3-10. percentilde, 8 hasta (%12,3) 10-25. percentilde, 10 hasta (%15,4) 25-50. percentilde, 8 hasta (%12,3) 50-75. percentilde, 5 hasta (%7,7) 75-90. percentilde, 3 hasta (%4,6) 90-97. percentilde ve 3 hasta (%4,6) $>97.$ percentilde yer almaktadır. Hastaların boy percentil verilerine göre; 4 hasta (%6,2) $<3.$ percentilde, 5 hasta (%7,7) 3-10. percentilde, 8 hasta (%12,3) 10-25. percentilde, 10 hasta (%15,4) 25-50. percentilde, 12 hasta (%18,5) 50-75. percentilde, 8 hasta (%12,3) 75-90.

persentilde, 6 hasta (%9,2) 90–97. persentilde ve 6 hasta (%9,2) >97. persentilde yer almaktadır.

Tablo 21: Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, boy Z-Skor Dağılımı

Z-Skor Aralığı	Hasta Sayısı (VKİ)	VKİ (%)	Hasta Sayısı (VA)	VA (%)	Hasta Sayısı (Boy)	Boy (%)
< -3 (ağır malnütre)	9	13.8	10	15.4	2	3.1
-3 ile -2 (malnütre)	6	9.2	8	12.3	2	3.1
-2 ile -1	14	21.5	11	16.9	14	21.5
-1 ile +1	25	38.5	23	35.4	38	58.5
> +1	11	16.9	13	20.0	9	13.8

Tablo 22: Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı, boy persentil dağılımı

Persentil Aralığı	VKİ Sayı	VKİ (%)	VA Sayı	VA (%)	Boy Sayı	Boy (%)
<3P	17	26.2	17	26.2	4	6.2
3–10P	10	15.4	6	9.2	5	7.7
10–25P	10	15.4	8	12.3	8	12.3
25–50P	8	12.3	10	15.4	10	15.4
50–75P	7	10.8	8	12.3	12	18.5
75–90P	5	7.7	5	7.7	8	12.3
90–97P	4	6.2	3	4.6	6	9.2
>97P	4	6.2	3	4.6	6	9.2

Tüm inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) grubunda kolonoskopi sırasında %26,2'sinde (17/65) eklem ağrısı mevcuttu. Bu hastaların %29,4'ünde (5/17) fizik muayene ve %41,1'inde (7/17) USG ile entezit saptandı. Eklem ağrısı olmayan 48 hastanın %10,4'ünde (5/48) fizik muayene ve %14,6'sında (7/48) USG' de entezit bulgusu pozitif. Tüm İBH grubunda fizik muayene ile entezit saptanan hasta sayısı 10 (%15,4), USG ile entezit saptanan hasta sayısı 12 (%18,5) olarak görüldü.

Crohn hastalarının (CH) %27'si (10/37) eklem ağrısı tarifledi. Tüm hastaların %18,9'unda (7/37) fizik muayenede, %24,3'ünde (9/37) ise USG'de entezit bulgusu saptanmıştır. Eklem ağrısı tarifleyen grubun %40'ında (4/10) fizik muayene, %30'unda (3/10) USG ile entezit saptandı. Eklem ağrısı tariflemeyen CH hastalarının %11,1'inde (3/27) fizik muayene, %22,2'sinde (6/27) USG ile entezit bulgusu saptanmıştır.

Ülseratif kolit (ÜK) hastalarının %25'i (7/28) eklem ağrısı tarifledi. Tüm hastaların fizik muayene ile %10,7'sinde (3/28) ve ultrasonografi (USG) ile %10,7'sinde (3/28) entezit bulgusu saptanmıştır. Eklem ağrısı tarifleyen hastaların %14,3'ünde (1/7) fizik muayene ve %28,6'sında (2/7) USG bulgusu pozitif olarak kaydedilmiştir. Ağrısı olmayan ÜK hastalarının ise %9,6' sında (2/21) fizik muayene ve %4,8'inde (1/21) USG ile pozitif bulgu saptandı.

Eklem şikayeti olan 17 hastanın 9' unu izlemdeki hastalar, 8' ini ise yeni tanı alan hastalar oluşturmaktaydı.

Artralji tarif eden hastaların %17,6' sında (3/17) (2 ÜK, 1 CH) fizik muayenede entezit bulgusu mevcut değilken USG'de entezit bulgusu vardı. Artralji tarif eden hastaların %17,6' sında (3/17) (2 CH, 1 ÜK) fizik muayenede entezit bulgusu mevcutken USG'de entezit bulgusu yoktu. Artralji tarif eden hastaların %11,8'inde (2 CH) hem fizik muayene hem de USG'de entezit bulgusu vardı. Artraljisi olan hastaların %52,9'unda (5 CH, 4 ÜK) ise hem fizik muayenede hem de USG'de entezit bulgusu görülmedi.

Artralji tarif etmeyen hastaların %10,4'ünde (5/48) (1 ÜK, 4 CH) fizik muayenede entezit bulgusu mevcut değilken USG'de entezit bulgusu vardı. Artralji

tarif etmeyen hastaların %6,3'ünde (3/48) (1 CH, 2 ÜK) fizik muayenede entezit bulgusu mevcutken USG'de entezit bulgusu yoktu. Artralji tarif etmeyen hastaların %4,2'sinde (2/48) (CH) hem fizik muayene hem de USG'de entezit bulgusu vardı. Artralji tarif etmeyen hastaların %79,2'ünde (38/48) (20 CH, 18 ÜK) hastada ise hem fizik muayenede hem de USG'de entezit bulgusu görülmedi.

Fizik muayenede entezit saptanan 4 Crohn hastasında (CH) ultrasonografi (USG) ile de entezopatik tutulum doğrulandı. Fizik muayenede entezit saptanmayan 5 CH ve 3 ÜK hastasında USG ile entezit bulgusu tespit edildi. Fizik muayenede entezit saptanan ancak USG ile doğrulanamayan olguların ise 3'ü CH ve 3'ü ÜK tanılıydı.

Tablo 23: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Artralji, Fizik Muayene ve Ultrasonografi Bulguları

Toplam hasta sayısı (65)	Artralji var (17)		Artralji yok (48)	
	USG entezit (+) N:5	USG entezit (-) N:12	USG entezit (+) N:7	USG entezit (-) N:41
Klinik entezit (+)	CH: 2 (3.1%) UK: 0 (0.0%)	CH: 2 (3.1%) UK: 1 (1.5%)	CH: 2 (3.1%) UK: 0 (0.0%)	CH: 1 (1.5%) UK: 2 (3.1%)
Klinik entezit (-)	CH: 1 (1.5%) UK: 2 (3.1%)	CH: 5 (7.7%) UK: 4 (6.2%)	CH: 4 (6.2%) UK: 1 (1.5%)	CH: 20 (30.8%) UK: 18 (27.7%)

Tablo 24: Crohn Hastalarında Artralji, Fizik Muayene ve Ultrasonografi Bulguları

Kategori	Artralji Var (n=10)	Artralji Yok (n=27)
Toplam Hasta Sayısı (37)	10 (27.0%)	27 (73.0%)
Fizik Muayene Pozitif	4 (10.8%)	3 (8.1%)
- USG Pozitif	2 (5.4%)	2 (5.4%)
- USG Negatif	2 (5.4%)	1 (2.7%)
Fizik Muayene Negatif	6 (16.2%)	24 (64.9%)
- USG Pozitif	1 (2.7%)	4 (10.8%)
- USG Negatif	5 (13.5%)	20 (54.1%)

Tablo 25: Ülseratif Kolit Hastalarında Artralji, Fizik Muayene ve Ultrasonografi Bulguları

Kategori	Artralji Var (n=7)	Artralji Yok (n=21)
Toplam Hasta Sayısı (28)	7 (25.0%)	21 (75.0%)
Fizik Muayene Pozitif	1 (3.6%)	2 (7.1%)
- USG Pozitif	0 (0.0%)	0 (0.0%)
- USG Negatif	1 (3.6%)	2 (7.1%)
Fizik Muayene Negatif	6 (21.4%)	19 (67.9%)
- USG Pozitif	2 (7.1%)	1 (3.6%)
- USG Negatif	4 (14.3%)	18 (67.9%)

Crohn hastalarında (CH) fizik muayenede en sık entezit saptanan eklem bölgeleri supraspinatus bölgesi (%10,8), el bileği (%8,1) ve lateral epikondil, trokanterik bölge, kuadriseps altı ve üst patellar ligament (%5,4) idi. Daha nadir olarak patellar ligamentin tibial tüberkül yerleşimi (%2,7), aşıl tendonu (%2,7), plantar fasya (%2,7), dirsek (%2,7), kalça (%2,7), diz (%2,7) ve ayak bileği (%2,7) tutulumu gözlemlendi.

Crohn hastalarında (CH) USG ile yapılan değerlendirmede entezit tespit edilen bulgular en sık aşıl tendonu (%13,5) ve el bileği (%5,4) bölgelerinde saptanmıştır. Ayrıca diz (%2,7), ayak bileği (%2,7) ve 1–5. MTP(MTP) eklem bölgelerinde (%2,7) görülmüştür.

Tablo 26: Crohn hastalığı tanısı alan grup içerisinde olguların fizik muayene ve ultrasonografi bulguları açısından frekans dağılımları

	Fizik muayene		USG	
	Olgu sayısı	Yüzde	Olgu sayısı	Yüzde
Supraspinatus	4	10,8	3	8,1
Lateral epikondil	2	5,4	-	-
Trokanter	2	5,4	-	-
Femur medial kondil	-	-	-	-
Kuadriseps alt	2	5,4	-	-
Patellar ligaman üst	2	5,4	-	-
Patellar ligaman tuber tibia	1	2,7	-	-
Aşıl	1	2,7	5	13,5
Plantar fasya	1	2,7	-	-
Dirsek	1	2,7	-	-
El bilek	3	8,1	2	5,4
1-5 MCP	-	-	-	-
1-5 PIP	-	-	-	-
2-5 DIP	-	-	-	-
Kalça	1	2,7	-	-
Diz	1	2,7	1	2,7
Ayak bilek	1	2,7	1	2,7
1-5 MTP	-	-	1	2,7
En az bir eşlik eden bulgu	7	18,9	9	24,3

Ülseratif Kolit (ÜK) tanılı hastalarda fizik muayenede en sık entezit saptanan bölgeler lateral epikondil (%3,6), kuadriseps altı (%3,6), üst patellar ligament (%3,6), patellar ligamentin tibial tüberkül yerleşimi (%3,6) ve aşıl tendonu (%3,6) olmuştur. USG ile yapılan değerlendirmede ise yine %10,7 oranında en az bir patolojik bulgu tespit edilmiştir. USG bulguları en sık diz (%7,1) ve ayak bileği (%7,1) bölgelerinde saptanmıştır. Fizik muayene ve USG bulguları genel olarak düşük oranlarda bulunmuş olup, bu hasta grubunda kas-iskelet sistemi tutulumunun nadir olduğu gözlemlendi.

Tablo 27: Ülseratif Kolit tanısı alan grup içerisinde olguların fizik muayene ve ultrasonografi bulguları açısından frekans dağılımları

	Fizik muayene		USG	
	Olgu sayısı	Yüzde	Olgu sayısı	Yüzde
Supraspinatus	-	-	-	-
Lateral epikondil	1	3,6	-	-
Trokanter	-	-	-	-
Femur medial kondil	-	-	-	-
Kuadriseps alt	1	3,6	-	-
Patellar ligaman üst	1	3,6	-	-
Patellar ligaman tuber tibia	1	3,6	-	-
Aşil	1	3,6	-	-
Plantar fasya	-	-	-	-
Dirsek	-	-	-	-
El bilek	-	-	-	-
1-5 MCP	-	-	-	-
1-5 PIP	-	-	-	-
2-5 DIP	-	-	-	-
Kalça	-	-	-	-
Diz	-	-	2	7,1
Ayak bilek	-	-	2	7,1
1-5 MTP	-	-	-	-
En az bir eşlik eden bulgu	3	10,7	3	10,7

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı alan hastalarda gözlenen ekstraartiküler belirtiler değerlendirildiğinde, CH hastalarının %8,1’inde inflamatuvar bel ağrısı, %16,2’sinde sabah tutukluğu, %8,1’inde sakroiliak eklem ağrısı, %8,1’inde omuz ağrısı, %8,1’inde kalça ağrısı saptanmıştır. Aynı grupta %27 oranında eklem ağrısı, %2,7 oranında topuk ağrısı ve %2,7 oranında üveit gözlenmiştir. CH hastalarının %56,8’i non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıt verdiğini bildirmiştir. ÜK hastalarında ise %3,6 hastada inflamatuvar bel ağrısı ve omuz ağrısı saptanırken, eklem ağrısı oranı %25 olarak bulunmuştur. Bu grupta sabah tutukluğu, sakroiliak eklem ağrısı, kalça ağrısı, artrit, topuk ağrısı ve üveit izlenmemiştir. Ülseratif kolit tanısı alan hastaların %50’si NSAİİ tedavisine olumlu yanıt vermiştir.

Her iki grupta da psöriyazis ve daktilit bulgusuna rastlanmamıştır. Bu bulgular, İBH'na eşlik eden ekstraartiküler tutulumun çeşitlilik gösterebildiğini ve CH hastalarında daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 28: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Ekstraartiküler Bulguların Dağılımı

Bulgular	Crohn (n=37)	Yüzde (%)	Ülseratif Kolit (n=28)	Yüzde (%)
İnflamatuvar bel ağrısı	3	8,1	1	3,6
Sabah tutukluğu	6	16,2	0	0,0
Sakroiliak eklemdede ağrı	3	8,1	0	0,0
Omuz ağrısı	3	8,1	1	3,6
Kalça ağrısı	3	8,1	0	0,0
Eklemler ağrısı	10	27,0	7	25,0
Topuk ağrısı	1	2,7	0	0,0
Üveit	1	2,7	0	0,0
Psöriasis	0	0,0	0	0,0
Daktilit	0	0,0	0	0,0
NSAİİ yanıt	21	56,8	14	50,0

ASAS sınıflama kriterlerine göre, aksiyal SpA tanısı alan toplam 5 hasta (%7,7) mevcuttu. Bu hastaların 3'ü CH, 2'si ise ÜK tanısı almıştı. Tanı konulmasında görüntüleme bulgularının yanı sıra HLA-B27 pozitifliği, inflamatuvar bel ağrısı ve diğer spondiloartrit belirtileri dikkate alınmıştır.

Crohn hastalarında (CH) PCDAI değerlendirmesinde ortalama değer 18,5 ve medyan değer 5, hastaların %54,1'i remisyon evresinde, %22,2'si hafif aktivite, %11,1'i orta aktivite ve %8,3'ü ağır aktivite düzeyinde bulunmuştur. SES-CD skorlamasına göre ortalama değer 9 ve medyan değer 5, hastaların %40,5'inde endoskopik inaktivite, %18,9'unda hafif aktivite, %16,2'sinde orta aktivite ve %24,3'ünde şiddetli aktivite saptanmıştır. MİNİ indeksine göre ortalama değer 6,5

ve medyan değeri 7 olarak saptandı. PCDAI değerlendirmesinde hastaların yarısından fazlası remisyon evresinde iken, SES-CD skorlamasında endoskopik inaktivite oranı daha düşük bulunmuştur. Bu durum, klinik ve endoskopik aktivite arasında farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 29: Crohn Hastalığı Tanısı Alan Olguların Hastalık Aktivite Skor Dağılımları

Parametre	Ortalama	Minimum	Medyan	Maksimum
PCDAI	18.5	0.0	5	125.0
MINI	6.5	-3.0	7.0	22.0
SES-CD	9.0	0.0	5.0	36.0

Tablo 30: PCDAI Aktivite Düzeyleri

Hastalık Şiddeti	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Remisyon	20	54.1
Hafif	8	22.2
Orta	4	11.1
Ağır	3	8.3

Tablo 31: SES-CD Aktivite Düzeyleri

Aktivite Düzeyi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
İnaktif	15	40.5
Hafif	7	18.9
Orta	6	16.2
Şiddetli	9	24.3

Tablo 32: MİNİ İndeks Aktivite Düzeyleri

Aktivite Düzeyi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Remisyon	15	40.5
Hafif	10	27.0
Orta	8	21.6
Ağır	4	10.8

Crohn hastalığı (CH) tanısı alan hastalarda Paris klasifikasyonuna göre yaş (A), hastalık lokalizasyonu (L), davranış paterni (B), büyüme durumu (G) ve

perianal hastalık (p+) açısından değerlendirildi. Tanı yaşı dağılımı 10–17 yaş (A1b) %59,5, ≥17 yaş (A2) %27,0 ve <10 yaş (A1a) %13,5 oranında saptandı. Hastalık lokalizasyonu açısından en sık görülen tutulum ileal (L1) %51,4 olup, bunu kolonik (L2) %10,8, ileokolonik (L3) %10,8, GİS tutulumu olmayan (L0) %24,3, üst gastrointestinal sistemin proksimal kısmı (L4a) %5,4 ve distal kısmı (L4b) %2,7 oranlarıyla takip etti. Hastalık fenotipine göre olguların %81,1'i inflamatuvar (B1), %8,1'i stenoizan (B2), %8,1'i penetran (B3) ve %2,7'si her ikisi birlikte gösteren (B2B3) grup içerisinde yer aldı. Büyüme durumu açısından olguların %78,4'ünde büyüme etkilenmemişken (G0), %21,6'sında büyüme geriliği (G1) mevcuttu. Beş hastada (%13,5) perianal hastalık (p+) saptandı.

Tablo 33: Crohn Hastalarında Paris Klasifikasyonu Dağılımı

PARİS klasifikasyonu	Alt Parametre	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Başlangıç yaşı	A1	5	13.5
	A1b	22	59.5
	A2	10	27.0
Lokalizasyon	L0	9	24.3
	L1	19	51.4
	L2	4	10.8
	L3	4	10.8
	L4a	2	5.4
	L4b	1	2.7
Hastalık fenotipi	B1	30	81.1
	B2	3	8.1
	B2B3	1	2.7
	B3	3	8.1
Büyüme geriliği	G0	29	78.4
	G1	8	21.6
Perianal hastalık	Yok	32	86.5
	Var	5	13.5

Crohn hastalığı (CH) tanılı hasta grubunda inflamasyon ve hematolojik parametrelerin dağılımı incelendiğinde, ortalama ESH değeri 26,4 mm/saat iken medyan değer 17 mm/saat olarak saptanmıştır. Bu, bazı hastalarda yüksek ESH düzeylerinin mevcut olduğunu göstermektedir. Ortalama CRP düzeyi 17,8 mg/L olmasına karşın, medyan değer 4,0 mg/L olması, grubun büyük kısmında CRP düzeylerinin düşük olmasına rağmen birkaç olguda belirgin yüksek değerlerin bulunduğunu düşündürmektedir.

Serum albümin düzeylerine bakıldığında, ortalama 4,44 g/dL, medyan ise 4,70 g/dL olup genel olarak normal aralıkta değerler gözlenmiştir. Ortalama WBC sayısı 8445/mm³, medyan değeri ise 7900/mm³'tür ve bu değerler CH'nda beklenen inflamatuvar yanıtı yansıtır niteliktedir. Trombosit sayısında ortalama 394.200/mm³, medyan 370.000/mm³ olup, bazı hastalarda trombositoz izlendiği görülmektedir.

Eozinofil yüzdesi ise ortalama 1,68 ve medyan 1,40 olarak belirlenmiş, bu da çoğu hastada düşük düzeyde eozinofili bulunduğunu göstermektedir. Genel olarak bu biyobelirteçlerin ortalama ve medyan değerleri, CH hastalarının heterojen klinik ve inflamatuvar aktivite düzeylerine sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

Fekal kalprotektin düzeyi ortalama 343,4 µg/g medyan 188 µg/g olarak saptandı. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda laboratuvar parametrelerinde geniş bir dağılım gözlenmiştir. Enflamasyon belirteçleri olan sedimentasyon, CRP ve fekal protektin değerleri, hasta grubunun heterojen yapısını yansıtarak düşük ve yüksek aktivite düzeylerinin bir arada bulunduğunu göstermektedir.

Tablo 34: Crohn hastalığı Tanısı Alan Grup İçerisinde Olguların Nümerik Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Parametre	Ortalama	Minimum	Medyan	Maksimum
ESH (mm/saat)	26,4	2,0	17,0	77,0
CRP (mg/L)	17,8	1,0	4,0	144,0
Albumin (g/dL)	4,44	2,30	4,70	5,10
WBC (/mm ³)	8445,9	2700,0	7900,0	15700,0
Trombosit (/mm ³)	394,2	196,0	370,0	1380,0
Eozinofil (%)	1,68	0,00	1,40	7,50
Nötrofil (/mm ³)	5216,2	1100,0	4600,0	11900,0
Fekal Kalprotektin (µg/g)	343,4	30,0	188,0	1001,0

Klinik skorlarla laboratuvar bulguları arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Fekal protektin düzeyi PCDAI ($r=0,466$, $p=0,006$), MİNI ($r=0,863$, $p<0,001$) ve SES-CD ($r=0,596$, $p<0,001$) ile pozitif yönde koreleydi. Ayrıca trombosit düzeyleri ile tüm aktivite skorları arasında pozitif ve anlamlı ilişki saptandı. Fizik muayenede entezit bulgusu olan hastalarda nötrofil ve WBC düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$ ve $p=0,011$).

Ülseratif Kolit (ÜK) tanılı hastalarda yapılan kolonoskopik değerlendirmede MAYO subskoruna göre medyan değer 2, ortalama değer 1,96, hastaların %20,0'si skoru 0 olan mukozal iyileşme durumunda, %12,0'si skor 1, %20,0'si skor 2, %48,0'ı skor 3, düzeyinde bulunmuştur. Bu sonuçlar, olguların yaklaşık yarısında endoskopik olarak şiddetli hastalık aktivitesi bulunduğunu göstermektedir. MAYO skorlamasına göre ortalama 6,84 ve medyan değer 8, hastaların %24'ünde remisyon, %16'sinde hafif, %36'sında orta ve %24'ünde ağır hastalık aktivitesi saptanmıştır. Klinik değerlendirmede PUCAI skoru kullanılarak

yapılan analizde ise ortalama 39,6 ve medyan değeri 60, hastaların %32,1'i remisyonda, %14,3'ü hafif, %14,3'ü orta ve %35,7'si ağır aktivite düzeyindeydi. Klinik skor (PUCAI) ve endoskopik skor (MAYO) sonuçları karşılaştırıldığında, bazı hastalarda klinik ve endoskopik aktivite düzeyleri arasında uyumsuzluk olabileceği gözlemlenmiştir. Hastalık aktivitesine göre PUCAI skoru ve MAYO subskoruna göre hastaların büyük kısmı orta-ağır klinik aktivite düzeyinde idi. Endoskopik aktiviteyi değerlendiren MAYO kolonoskopi skorları, olguların %48'inin skoru 3 ve %4'ünün skoru 4 düzeyinde olduğunu göstermiştir; bu da yaklaşık yarısında şiddetli mukozal inflamasyon bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 35: Ülseratif Kolit Tanısı Alan Grup İçerisinde Olguların Nümerik Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Parametre	Ortalama	Minimum	Medyan	Maksimum
MAYO Subskoru	1,96	0,0	2,0	3,0
PUCAI	39,6	0,0	60,0	80,0
MAYO skoru	6,84	0	8,0	18.0

Tablo 36: PUCAI Aktivite Düzeyleri

Aktivite Düzeyi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Remisyon	9	32.1
Hafif	4	14.3
Orta	4	14.3
Ağır	10	35.7

Tablo 37: MAYO Skoru Aktivite Düzeyleri

Aktivite Düzeyi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Remisyon	6	24
Hafif	4	16
Orta	9	36
Ağır	6	24

Tablo 38: MAYO Subskoru Düzeyleri

Skor Düzeyi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
0	5	20
1	3	12
2	5	20
3	12	48

Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarında inflamasyon belirteçlerinden ESH ortalaması 34,3 mm/saat medyan değer 26 mm/saat, CRP'nin ortalaması ise 22,3 mg/L medyan değeri 9,2 mg/L olarak saptandı. Albümin düzeyi ortalama 4,03 g/dL medyan değeri 4 g/dL olup, bazı hastalarda hipoalbüminemi mevcuttu. Ortalama WBC sayısı 10.161/mm³ medyan değeri 9500 /mm³ ve ortalama trombosit sayısı 448.200/mm³ medyan değeri 427.000 /mm³ olarak ölçülmüş olup, her iki parametrede de yüksek değerler dikkati çekmiştir. Ortalama nötrofil sayısı 6747/mm³ medyan değeri 5585 /mm³, ortalama eozinofil yüzdesi ise %2,88 medyan değeri %1,8 bulunmuştur. Fekal protektin düzeyi ortalama 560,9 µg/g medyan değeri 607 µg/g olup, bazı olgularda en yüksek değer olan 1001 µg/g'ye ulaşmıştır.

Tablo 39: Crohn hastalarında aktivite indekslerine göre artralji, fizik muayene ve USG' de entezit açısından değerlendirilmesi

Kategori	PCDAI			SES-CD			
	Remisyon	Hafif	Orta-Ağır	Remisyon	Hafif	Orta	Ağır
Artralji (+)	4 (%20)	3 (%37.5)	2 (%28.6)	4 (%26.7)	1 (%14.3)	3 (%50)	2 (%22.2)
Artralji (-)	16 (%80)	5 (%87.5)	5 (%71.4)	11 (%73.3)	6 (%85.7)	3 (%50)	7 (%77.8)
FM (+)	4 (%20)	2 (%25)	0 (%0)	3 (%20)	0 (%0)	2 (%33.3)	2 (%22.2)
FM (-)	16 (%80)	6 (%75)	7 (%100)	12 (%80)	7 (%100)	4 (%66.7)	7 (%77.8)
USG (+)	4 (%20)	2 (%25)	3 (%42.9)	3 (%20)	1 (%14.3)	1 (%16.7)	4 (%44.4)
USG (-)	16 (%80)	6 (%75)	4 (%57.1)	12 (%80)	6 (%85.7)	5 (%83.3)	5 (%55.6)

Crohn hastalarında hastalık aktivitesine göre yapılan değerlendirmede, PCDAI skorlarına göre artralji bulgusu remisyon grubunda 4 hastada (%20), hafif aktivitede 3 hastada (%37,5), orta-ağır aktivitede ise 2 hastada (%28,6) izlendi. Fizik muayene ile entezit pozitifliği, remisyon grubunda 4 hastada (%20) ve hafif aktivitede 2 hastada (%25) tespit edilirken, orta-ağır aktivite grubunda saptanmadı. USG ile entezit bulgusu ise remisyon grubunda 4 hastada (%20), hafif aktivitede 2 hastada (%25) ve orta-ağır aktivite grubunda 3 hastada (%42,9) izlenmiştir. Bu dağılım, hastalık aktivitesi arttıkça klinik bulguların azalabileceğini; ancak USG gibi görüntüleme yöntemlerinin subklinik tutulumları saptamada daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.

Crohn hastalarında endoskopik hastalık aktivitesine göre yapılan değerlendirmede, SES-CD skorlarına göre artralji bulgusu, remisyon grubunda 4 hastada (%26,7), hafif aktivitede 1 hastada (%14,3), orta aktivitede 3 hastada (%50) ve ağır aktivitede 2 hastada (%22,2) gözlemlendi. Fizik muayene ile entezit pozitifliği, remisyon grubunda 3 hastada (%20) ve orta ile ağır aktivite gruplarında ikişer hastada (%33,3) tespit edildi; hafif aktivite grubunda ise izlenmedi. USG ile saptanan entezit, remisyon grubunda 3 hastada (%20), hafif aktivitede 1 hastada (%14,3), orta aktivitede 1 hastada (%16,7) ve ağır aktivite grubunda 4 hastada (%44,4) görüldü. Bu bulgular, endoskopik aktivite düzeyi arttıkça entezopatik tutulumun da belirginleşebileceğini ve özellikle USG'nin bu durumu göstermede daha etkili bir araç olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 40: Ülseratif Kolit hastalarında aktivite indekslerine göre artralji, fizik muayene ve USG’ de entezit açısından değerlendirilmesi

Kategori	MAYO skor			MAYO subskor			PUCAI		
	Remisyon-Hafif	Orta	Ağır	Remisyon-Hafif	Orta	Ağır	Remisyon	Hafif-Orta	Ağır
Artralji (+)	2 (%20)	4 (%44.4)	1 (%16.7)	2 (%25)	1 (%20)	4 (%33.3)	2 (%22.2)	2 (%25)	3 (%30)
Artralji (-)	8 (%80)	5 (%55.6)	5 (%83.3)	6 (%75)	4 (%80)	8 (%66.7)	7 (%77.8)	6 (%75)	7 (%70)
FM (+)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%12.5)	1 (%20)	0 (%0)	1 (%11.1)	1 (%12.5)	0 (%0)
FM (-)	8 (%80)	9 (%100)	6 (%100)	7 (%87.5)	4 (%80)	12 (%100)	8 (%88.9)	7 (%87.5)	10 (%100)
USG (+)	0 (%0)	1 (%11.1)	2 (%33.3)	0 (%0)	1 (%20)	2 (%16.7)	0 (%0)	2 (%25)	1 (%10)
USG (-)	10 (%100)	8 (%88.9)	4 (%66.7)	8 (%100)	4 (%80)	10 (%83.3)	9 (%100)	6 (%75)	9 (%90)

PUCAI skoruna göre artralji bulgusu remisyon grubunda %22.2, hafif-orta grupta %25 ve ağır grupta %30 oranında izlenmiştir. Fizik muayene pozitifliği yalnızca remisyon (%11.1) ve hafif-orta (%12.5) gruplarında saptanmış, ağır grupta izlenmemiştir. USG ile entezit bulgusu ise hafif-orta grupta %25, ağır grupta %10 oranında görülmüş; remisyon grubunda saptanmamıştır. Bu bulgular, hastalık aktivitesi arttıkça artralji sıklığının hafif artış gösterdiğini ancak fizik muayene ve USG bulgularının net bir eğilim göstermediğini düşündürmektedir.

MAYO skoru temelinde artralji orta aktivite grubunda %44.4 ile en sık izlenmiş, remisyon-hafif ve ağır gruplarda daha düşük oranlarda gözlenmiştir (%20 ve %16.7). Fizik muayene ile entezit yalnızca remisyon-hafif grupta (%20) izlenmiştir. USG ile entezit ise orta aktivitede %11.1 ve ağır grupta %33.3 oranında tespit edilmiştir. Bu dağılım, orta-ağır kolonoskopik aktivite düzeylerinde USG bulgularının daha belirgin hale gelebileceğini düşündürmektedir.

MAYO subskorlarına göre artralji ağır grupta en yüksek (%33.3), remisyon-hafif ve orta gruplarda daha düşük oranlarda (%25 ve %20) görülmüştür. Fizik

muayene ile entezit remisyon-hafif (%12.5) ve orta (%20) gruplarında izlenmiş, ağır grupta ise saptanmamıştır. USG ile entezit bulguları orta grupta %20, ağır grupta %16.7 olarak tespit edilmiş ve remisyon-hafif grubunda bulunmamıştır. Bu veriler, MAYO subskoru arttıkça USG ile saptanan subklinik tutulumların artabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 41: Ülseratif Kolit Tanısı Alan Hastalarda Laboratuvar Bulgularına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Parametre	Ortalama	Minimum	Medyan	Maksimum
ESH (mm/saat)	34.3	3.0	26.0	76.0
CRP (mg/L)	22.3	1.0	9.2	147.0
Albumin (g/dL)	4.03	2.5	4.0	5.1
WBC (/mm ³)	10161.1	4300.0	9500.0	20300.0
Trombosit (/mm ³)	448.2	211.0	427.0	823.0
Eozinofil (%)	2.88	0.0	1.8	9.8
Nötrofil (/mm ³)	6747.1	2500.0	5585.0	16700.0
Fekal kalprotektin (µg/g)	560.9	30.0	607.0	1001.0

Aktivite skorları ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir. Trombosit düzeyi arttıkça, hem MAYO kolonoskopi skoru ($r=0,503$, $p=0,010$) hem de PUCAI ($r=0,452$, $p=0,016$) anlamlı olarak yükselmiştir. Benzer şekilde fekal protektin düzeyleri, MAYO kolonoskopi ($r=0,572$, $p=0,004$), subskoru ($r=0,613$, $p=0,002$) ve PUCAI ($r=0,441$, $p=0,027$) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca, FMF pozitifliği olan hastalarda PUCAI düzeyleri, FMF olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,034$).

Tablo 42: Crohn tanısı alan grup içerisinde olguların demografik ve klinik özelliklerine göre hastalık aktivitesi düzeyleri

	Crohn aktivite indeksi	Mini indeks	SES-CD
Cinsiyet			
Erkek	2,5 (0,0 – 25,0)	5,05±6,46	3,0 (0,0 – 9,0)
Kız	12,5 (0,5 – 46,25)	7,64±7,35	9,0 (0,0 – 32,0)
<i>p-değeri</i>	0,175 ^A	0,291 ^B	0,053 ^A
FMF			
Negatif	2,5 (0,0 – 25,0)	5,14±5,25	3,0 (0,0 – 9,0)
Pozitif	7,5 (2,5 – 21,0)	7,00±6,69	6,0 (0,0 – 24,0)
<i>p-değeri</i>	0,237 ^A	0,512 ^B	0,689 ^A
HLA-B27			
Negatif	2,5 (0,0 – 28,1)	5,00±7,17	3,0 (0,0 – 19,75)
Pozitif	11,75 (2,5 – 21,0)	11,50±2,12	6,0 (6,0 – 6,0)
<i>p-değeri</i>	n/a	n/a	0,853
Ailede İBH öyküsü			
Yok	12,5 (0,0 – 30,0)	6,96±6,28	6,0 (0,0 – 12,0)
Var	0,0 (0,0 – 5,0)	4,00±8,23	0,0 (0,0 – 7,5)
<i>p-değeri</i>	0,101 ^A	0,277 ^B	0,166 ^A
Fizik muayene bulgusu			
Yok	5,0 (0,0 – 35,0)	5,96±7,56	4,5 (0,0 – 11,25)
Var	2,5 (0,0 – 12,5)	6,86±3,53	3,0 (0,0 – 10,0)
<i>p-değeri</i>	0,557 ^A	0,658 ^B	0,702 ^A
USG bulgusu			
Yok	2,5 (0,0 – 25,0)	5,96±6,83	4,5 (0,0 – 9,0)
Var	12,5 (0,0 – 60,0)	6,75±7,40	3,0 (0,0 – 13,5)
<i>p-değeri</i>	0,472 ^A	0,782 ^B	>0,999 ^A

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (1.çeyrek – 3.çeyrek) veya ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Student's t testi. n/a: Değerlendirme yapılmadı.

Crohn hastalığı (CH) tanısı alan grup içerisinde sırasıyla; cinsiyete, FMF tanısı alıp almamaya, ailede İBH öyküsüne, fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG'de en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına göre PCDAI indeksinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$).

Benzer şekilde Crohn hastalığı (CH) tanısı alan grup içerisinde sırasıyla; cinsiyete, FMF tanısı alıp almamaya, ailede İBH öyküsüne, fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG'de en az bir eşlik eden bulgunun

olup olmamasına göre ortalama MİNİ indeks düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$).

Crohn hastalığı (CH) tanısı alan grup içerisinde sırasıyla; cinsiyete, FMF tanısı alıp almamaya, HLA-B27 sonucuna, ailede İBH öyküsüne, fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG’de en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına göre SES-CD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 43: ÜK tanısı alan grup içerisinde olguların demografik ve klinik özelliklerine göre hastalık aktivitesi düzeyleri

	MAYO kolonoskopi skoru	MAYO sub-hastalık skoru	PUCAI
Cinsiyet			
Erkek	2,0 (0,5 – 3,0)	6,00±4,31	17,5 (0,0 – 65,0)
Kız	3,0 (1,25 – 3,0)	7,12±4,55	62,5 (0,0 – 75,0)
<i>p-değeri</i>	0,628 ^A	0,556 ^B	0,265 ^A
FMF			
Negatif	2,0 (0,0 – 3,0)	5,31±4,48	17,5 (0,0 – 65,0)
Pozitif	3,0 (3,0 – 3,0)	9,50±3,11	75,0 (37,5 – 77,5)
<i>p-değeri</i>	0,130 ^A	0,104 ^B	0,034^A
HLA-B27			
Negatif	3,0 (2,0 – 3,0)	6,87±4,70	55,0 (0,0 – 65,0)
Pozitif	n/a	n/a	n/a
<i>p-değeri</i>	n/a	n/a	n/a
Ailede İBH öyküsü			
Yok	3,0 (1,0 – 3,0)	6,05±4,14	25,0 (0,0 – 65,0)
Var	2,0 (0,0 – 3,0)	7,14±5,05	60,0 (0,0 – 70,0)
<i>p-değeri</i>	0,495 ^A	0,584 ^B	>0,999 ^A
Fizik muayene bulgusu			
Yok	3,0 (1,0 – 3,0)	6,77±4,27	55,0 (0,0 – 65,0)
Var	1,0 (0,0 – 4,0)	3,33±4,16	10,0 (0,0 – 70,0)
<i>p-değeri</i>	0,783 ^A	0,203 ^B	0,834 ^A
USG bulgusu			
Yok	2,5 (0,75 – 3,0)	5,82±4,29	15,0 (0,0 – 65,0)
Var	3,0 (2,0 – 3,0)	10,33±2,08	60,0 (55,0 – 75,0)
<i>p-değeri</i>	0,497 ^A	0,090 ^B	0,314 ^A

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (1.çeyrek – 3.çeyrek) veya ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Student’s t testi. n/a: Değerlendirme yapılmadı.

Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı alan grup içerisinde sırasıyla; cinsiyete, FMF tanısı alıp almamaya, ailede İBH öyküsüne, fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG’de en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına göre MAYO kolonoskopi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$).

Benzer şekilde Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı alan grup içerisinde sırasıyla; cinsiyete, FMF tanısı alıp almamaya, ailede İBH öyküsüne, fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG’de en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına göre ortalama MAYO subskorlarında da istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$).

Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı alan grup içerisinde sırasıyla; cinsiyete, ailede İBH öyküsüne, fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG’de en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına göre PUCAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmedi ($p>0,05$). Öte yandan FMF bulgusu saptanmayan olgulara göre FMF bulgusu tespit edilen olguların PUCAI düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,034$).

Tablo 44: Crohn hastalığı tanısı alan grup içerisinde fizik muayenede bulgusu olan ve bulgusu olmayan olguların demografik, klinik özellikleri ve biyokimyasal ölçümleri

	Bulgu yok (n=30)	Bulgu var (n=7)	p-değeri
Yaş	15,3 (11,9 – 17,1)	13,25 (12,25 – 13,75)	0,172 ^A
Cinsiyet			0,693 ^B
Erkek	16 (%53,3)	3 (%42,9)	
Kız	14 (%46,7)	4 (%57,1)	
FMF			>0,999 ^B
Negatif	12 (%70,6)	4 (%66,7)	
Pozitif	5 (%29,4)	2 (%33,3)	
HLA-B27			>0,999 ^B
Negatif	14 (%87,5)	5 (%100,0)	
Pozitif	2 (%12,5)	0 (%0,0)	
WBC	9400 (7100 – 12400)	12400 (7400 – 20300)	0,011^A
Trombosit	406 (331 – 553)	496 (378 – 586)	0,435 ^A
Eozinofil	2,0 (0,65 – 4,75)	0,30 (0,10 – 2,70)	0,084 ^A
Nötrofil	5570 (4050 – 8700)	7300 (4300 – 16700)	0,008^A
Fekal protektin	607 (71 – 1001)	527,5 (54,0 – 1001)	0,983 ^A

Sürekli sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler; medyan (1.çeyrek – 3.çeyrek) biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Crohn hastalığı (CH) tanısı alanlar içerisinde fizik muayenede bulgusu olan ve bulgusu olmayan gruplar arasında sırasıyla; yaş, kız erkek dağılımı, FMF pozitifliği, HLA-B27 pozitifliği, trombosit, eozinofil ve fekal protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Öte yandan fizik muayenede bulgusu olmayanlara göre fizik muayenede en az bir eşlik eden bulguya sahip olguların WBC ve nötrofil düzeyleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$ ve $p=0,008$).

ÜK tanısı alanlar içerisinde fizik muayenede en az bir eşlik eden bulguya sahip sadece 3 olgu tespit edildiğinden fizik muayenede bulgusu olan ve bulgusu olmayanlar arasında hastaların dağılımı yeterli bulunmadığı için istatistiksel açıdan herhangi bir kıyaslama yapılamamıştır.

Tablo 45: CH tanısı alan grup içerisinde USG’de bulgusu olan ve bulgusu olmayan olguların demografik, klinik özellikleri ve biyokimyasal ölçümleri

	Bulgu yok (n=28)	Bulgu var (n=9)	p-değeri
Yaş	14,3 (12,6 – 17,7)	16,2 (14,0 – 19,5)	0,176 ^A
Cinsiyet			>0,999 ^B
Erkek	14 (%50,0)	5 (%55,6)	
Kız	14 (%50,0)	4 (%44,4)	
FMF			>0,999 ^B
Negatif	13 (%68,4)	3 (%75,0)	
Pozitif	6 (%31,6)	1 (%25,0)	
HLA-B27			>0,999 ^B
Negatif	15 (%88,2)	4 (%100,0)	
Pozitif	2 (%11,8)	0 (%0,0)	
WBC	7650 (6350 – 9575)	8300 (7050 – 12200)	0,355 ^A
Trombosit	370 (295,2 – 422,2)	332 (282 – 482,5)	0,876 ^A
Eozinofil	1,8 (0,7 – 2,4)	1,0 (0,45 – 2,1)	0,542 ^A
Nötrofil	4500 (3550 – 6150)	5500 (3700 – 9550)	0,355 ^A
Fekal protektin	188 (30 – 565)	196,5 (69,7 – 550,7)	>0,999 ^A

Sürekli sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler; medyan (1.çeyrek – 3.çeyrek) biçiminde gösterildi. ^A Mann Whitney U testi, ^B Fisher’in kesin sonuçlu olasılık testi.

Crohn hastalığı (CH) tanısı alanlar içerisinde USG’de bulgusu olan ve bulgusu olmayan gruplar arasında sırasıyla; yaş, kız erkek dağılımı, FMF pozitifliği, HLA-B27 pozitifliği, WBC, trombosit, eozinofil, nötrofil ve fekal protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 3 yıllık süreçte ÜK ve CH tanısı alan, bu süre zarfında takip ve tedavisi yapılan hastalar takiplerinde hastalık aktivitesi açısından klinik, laboratuvar, endokolonoskopi bulguları hastalık aktivite indeksleri ile, ekstraintestinal eklem bulguları açısından ise klinik bulgu, fizik muayene ve USG ile değerlendirildi. Hastaların hastalık aktiviteleri ile eklem bulgularının karşılaştırılması yapıldı. Hastalık aktivitesi ile ekstraintestinal eklem bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmamızda toplamda 15 hasta (%23,0) malnütre olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, boy SDS değeri < -2 olan 5 hasta (%7,7) bodurluk kriterlerini karşılamıştır. Bu oranlar, İBH tanısı alan pediatrik hastalarda büyüme geriliği ve beslenme bozukluklarının halen önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Pediatrik İBH hastalarında malnütrisyon sıklığı literatürde farklı oranlarda bildirilmekle birlikte, Kuloğlu ve arkadaşlarının 2022 yılına ait çalışmasında İBH hastalarında malnütrisyon prevalansı tanı anında %32.7 olduğu bildirilmiştir (195). Bizim çalışmamızda saptanan %23'lük oran, bu hastalarda erken tanı ve düzenli beslenme takibinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Öte yandan, boy SDS değeri -2 'nin altında olan %7,7'lik bodurluk oranı, büyüme geriliğinin daha düşük bir oranda izlendiğini ancak yine de ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. DSÖ'ye göre, VKİ SDS < -2 olanlar malnütrisyon, < -3 olanlar ise ağır malnütrisyon olarak sınıflanmakta; boy SDS < -2 olanlar bodurluk

olarak tanımlanmaktadır (196). Çalışmamızda kullanılan bu sınıflama ile elde edilen sonuçlar, DSÖ standartları ile uyumludur ve hem klinik takipte hem de epidemiyolojik çalışmalarda karşılaştırılabilir niteliktedir.

Çalışmamızda Crohn hastalarının (CH) %27'si, Ülseratif Kolit (ÜK) hastalarının ise %25'i eklem ağrısı tariflemiştir. Her iki grupta da eklem şikayetleri benzer oranlarda bildirilmiş olsa da, CH hastalarında hem fizik muayene (CH %18,9-UK %10,7) hem de USG (CH %24,3-UK %10,7) ile saptanan eklem bulguları daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Bu durum, CH hastalarının ekstraintestinal kas-iskelet sistemi tutulumu açısından ÜK'e göre daha yüksek riskli olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de CH hastalarının, ÜK hastalarına göre daha sık periferik artrit ve entezit geliştirebildiği belirtilmektedir. Palm ve arkadaşlarının inflamatuvar bağırsak hastalarında periferik artrit prevalansı Crohn hastalarında %20, ÜK hastalarında ise %10 olarak görülmüştür (197). Rosen ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları incelemede, çocuk ve adolesan İBH tanılı hastalarda İBH ilişkili artrit sıklığı %13 ila %25 arasında belirtilmiştir. Özellikle CH hastalarında periferik artrit daha yaygın olduğuna dikkat çekilmiştir (198). Osum ile Scarpa ve arkadaşlarının yaptıkları benzer çalışmalarda da CH hastalarında periferik artrit daha yüksek oranda görülmüştür (199,200).

Çalışmamızda eklem ağrısı bildirmeyen inflamatuvar bağırsak hastalarının (n=48) %8,3'ünde fizik muayene, %14,6'sında ise ultrasonografi (USG) ile entezit/artrit bulgusu saptanmıştır. Alt gruplara bakıldığında, CH hastalarının ağrı belirtmeyen grubunda fizik muayene pozitifliği %11,1, USG ile saptanan entezopatik tutulum oranı ise %22,2 olarak bulunmuştur. ÜK hastalarında ise bu

oranlar fizik muayene için %9,6, USG için yine %4,8'dir. Bu bulgular, hastalar eklem ağrısı tarif etmese bile hem fizik muayene hem de görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen subklinik inflamasyonun varlığını ortaya koymaktadır. Özellikle CH grubundaki USG ile saptanan %22,2'lik entezit oranı, entezopatinin sessiz seyredebildiğini ve yalnızca semptomlara dayalı değerlendirmenin yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Literatürde Aparicio ve arkadaşlarının çalışmasında Doppler USG ile İBH hastalarının %26'sında entezit saptandığını bildirmiştir (201). Benzer şekilde Atzeni ve arkadaşlarının çalışmasında bazı İBH hastalarında romatizmal bulguların semptom vermeksizin ilerleyebileceğini vurgulamıştır (202). Akrapovic Olic ve arkadaşlarının çalışması da, entezitin sıklıkla sessiz seyrettiğini, tanıda USG'nin yüksek duyarlılığı nedeniyle erken faz inflamasyonun belirlenmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur (203). Tüm bu veriler ışığında, İBH tanılı bireylerde yalnızca hasta beyanına dayanan kas-iskelet sistemi değerlendirmesinin eksik kalabileceği; özellikle USG'nin, subklinik entezopatilerin saptanmasında vazgeçilmez bir tanısal araç olduğu sonucuna varılabilir.

Crohn hastalığı (CH) grubunda fizik muayenede en az bir eklemden entezit bulgusu saptanan hasta oranı %18,9 iken, USG ile bu oran %24,3 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, entezitlerin bazı olgularda fizik muayene ile tespit edilemeyebileceğini ve USG'nin subklinik kas-iskelet sistemi tutulumlarının saptanmasında değerli bir yöntem olduğunu göstermektedir. Literatürde Sakellariou ve arkadaşlarının yaptığı artrit tanısı olmayan İBH tanılı hastalarda %81.5 oranında entezal kalınlaşma %14-67 oranında Power Doppler sinyali

pozitifliği görülmüş ve fizik muayene ile tespit edilemeyen subklinik entezitlerin olabileceği ve USG ile saptanabileceği belirtilmiştir (204).

ÜK grubunda ise fizik muayene ve USG ile saptanan eklem bulgusu oranları her iki yöntemde de %10,7 ile CH grubuna kıyasla belirgin şekilde düşüktür. Bu sonuçlar, ÜK hastalarında inflamatuvar eklem tutulumu sıklığının daha düşük olabileceğini desteklemektedir. Literatürde Burisch ve arkadaşlarının 2025 yılında yayınladığı çalışmasında CH tanılı hastalarda eklem ağrısı %47.6, artrit %29 ve entezit %61 oranında görülmüş, buna karşılık ÜK hastalarında eklem ağrısı %40.9, artrit %23.8 ve entezit %52 oranında ÜK hastalarında daha düşük oranda görülmüştür (205).

Sonuç olarak, her iki grupta da subjektif eklem ağrısı oranları benzer olmasına karşın, CH hastalarında objektif bulgularla gösterilebilen kas-iskelet sistemi tutulumu daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu bulgular, CH hastalarının muskuloskeletal tutulum açısından daha yüksek risk taşıdığını, bu nedenle fizik muayene ile birlikte USG gibi görüntüleme yöntemlerinin tanı ve izlemde birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda fizik muayene ve ultrasonografi (USG) bulguları her zaman birbiriyle örtüşmemektedir. Artralji tarif eden 17 hastanın %17,6'sında (3 hasta) fizik muayenede entezit bulgusuna rağmen USG' de tespit edilmemiş; yine aynı oranda hastada (%17,6, 3 hasta) fizik muayenede entezit bulgusu olmamasına rağmen USG ile entezit bulguları saptanmıştır. Yalnızca %11,8'inde (2 hasta) hem fizik muayene hem de USG' de entezit bulgusu gözlenmiştir. Benzer şekilde artralji tarif etmeyen 48 hastanın %10,4'ünde (5 hasta) fizik muayenede entezit bulgusu

negatif olmasına karşın USG ile entezit izlenmiş; %6,3'ünde (3 hasta) ise fizik muayenede entezit bulgusu pozitifken USG' de negatif bulunmuştur. Bu bulgular, iki yöntem arasında anlamlı bir uyumsuzluk olduğunu göstermektedir. Fizik muayene gözlemciye bağımlı olup, hastanın eşlik eden hassasiyeti veya non-spesifik yakınmaları gibi etkenler nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirken; USG, entezit saptamada daha objektif ve yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir. Di Matteo ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çok merkezli 413 hastanın katıldığı DEUS çalışmasında da, klinik olarak entezit saptanan hastaların %68,4'ünde USG'de aktif entezit izlenmemiş; buna karşılık klinik olarak entezit olmayan hastaların %15,3'ünde USG ile subklinik entezit tespit edilmiştir (206). Benzer şekilde, Gainullina ve arkadaşlarının inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan 95 hastanın dahil edildiği çalışmada, fizik muayene ile pozitiflik oranı %26 gibi düşük seviyelerde kalırken, USG skorları (GUESS %47, BUSES %54) çok daha yüksek oranlarda pozitiflik göstermiştir; bu da subklinik inflamasyonun USG ile daha etkili saptandığını göstermektedir (207).

Çalışmamızda Crohn hastalarında (CH) sabah tutukluğu (%16,2), bel ağrısı (%8,1), sakroiliak eklem (%8,1), omuz (%8,1) ve kalça ağrısı (%8,1) gibi aksiyel tutulumla ilişkili belirtiler ile %27 oranında eklem ağrısı ve %56,8 oranında NSAİİ'ye yanıt varlığı gözlenmiştir. Ülseratif kolit (UK) grubunda ise aksiyel tutulumla ilişkili bulgular yalnızca %3,6 oranında omuz ve bel ağrısıyla sınırlı kalmış; sabah tutukluğu, sakroiliak ağrı, artrit veya üveit gibi tipik spondiloartrit (SpA) ilişkili semptomlara rastlanmamıştır. Bu farklılık, literatürde yer alan Karreman ve arkadaşlarının meta-analiziyle uyumludur. Söz konusu çalışmada

CH'nda sakroileit prevalansı %20, aksiyel SpA prevalansı %12,7 olarak saptanırken, ÜK' te bu oranlar sırasıyla %10,2 ve %4,5 olarak bulunmuştur (208). Bu veriler, CH' nın ÜK' e göre daha belirgin bir şekilde SpA spektrumu içerisinde yer aldığını ve aksiyel tutulum riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, klinik değerlendirmelerde hastalığın alt tipine göre romatolojik yakınmaların sorgulanması ve gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulması, erken tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, ASAS kriterlerine göre aksiyel spondiloartrit (SpA) tanısı alan hastaların oranı %7,7 olarak bulunmuştur. Tanı alan beş hastanın üçü CH, ikisi ÜK tanısı almış olup bu dağılım, aksiyel tutulumun Crohn hastalığında daha belirgin olduğu yönündeki literatürde Karreman ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (CH:%12,7-ÜK:%4,5). ASAS kriterlerine göre aksiyel SpA tanısında klinik belirtiler, HLA-B27 ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilir. Tanı alan hastalarda bu bulguların görülmesi, kapsamlı bir yaklaşımın önemini göstermektedir. Oranın düşük olması ise aksiyel SpA'nın İBH hastalarında atlanabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bel ağrısı ve sabah tutukluğu olan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir.

USG'nin fizik muayenede saptanamayan subklinik inflamasyonu gösterebilmesi, özellikle semptomsuz olgularda klinik yönetim açısından kritiktir. Dolayısıyla bu veriler, tanısal süreçte her iki yöntemin birlikte kullanımının gerekliliğini ortaya koymakta; tek başına herhangi bir yönteme dayanmanın eksik veya yanıltıcı değerlendirmelere yol açabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan grup içerisinde fizik muayenede en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına ve USG’de en az bir eşlik eden bulgunun olup olmamasına göre PCDAI indeksinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Bununla birlikte PCDAI skorlamasına göre remisyon durumunda, fizik muayene ile %23,8 ve USG ile %19,0 oranlarında eklem bulgusu tespit edilmiştir. Hafif hastalıkta, her iki değerlendirme yöntemiyle de benzer oranlar (%25,0) bulunmuştur. Orta-Ağır hastalık grubunda ise, fizik muayene ile hiç bir eklem bulgusu saptanmazken, USG ile %42,9 oranında bir bulgu tespit edilmiştir. Bu, USG'nin, fizik muayene ile gözden kaçabilen subklinik eklem bulgularını tespit etme konusunda daha hassas olabileceğini göstermektedir. Literatürde Derfalvi ve arkadaşlarının çalışmasında, PCDAI yüksekliği ile artrit arasındaki güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (209). Çalışma, pediatrik CH hastalarında, artrit ve artralji gibi eklem semptomlarının, hastalık aktivitesiyle paralel olarak arttığını göstermektedir. Bu bulgular, PCDAI'nin artrit gibi ekstraintestinal semptomları değerlendirmek için etkili bir araç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ise, PCDAI yüksekliği ile artrit ve entezit gibi bağırsak dışı bulgular arasında doğrudan bir ilişki kurulamamıştır. Bununla birlikte, bizim bulgularımız, Derfalvi ve arkadaşlarının çalışmasındaki artrit ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olup, PCDAI'nin ekstraintestinal semptomlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda fiziksel muayene ve USG bulguları ile PCDAI'nin ilişkisiz bulunması, bu indeksin yalnızca gastrointestinal bulguları yansıttığını ve bağırsak dışı bulguların (örneğin, artrit ve entezit) tam

olarak değerlendirilmediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, PCDAI'nin subklinik USG' de görülen entezit gibi bulguları doğrudan yansıtmakta yeterli olamayabileceğini ve bu tür semptomların izlenmesinde daha hassas araçlara (biyomarkerlar ve görüntüleme yöntemleri) ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda PCDAI ile artrit arasında anlamlı bir korelasyon bulamıyor olmamız, artrit ve entezit gibi ekstraintestinal semptomların gastrointestinal hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Derfalvi ve arkadaşları çalışmasında artrit ve PCDAI arasında güçlü bir ilişki bulmuşken, bizim çalışmamızda bu ilişkinin daha karmaşık olabileceği ve hastalığın sistemik etkilerinin daha geniş bir değerlendirmeyi gerektirdiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan bireylerde, fizik muayenede ya da USG'de en az bir artrit veya entezit bulgusunun varlığı endoskopik hastalık aktivitesini yansıtan SES-CD skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, hastalık aktivitesi ile kas-iskelet sistemi tutulumları arasında beklenen korelasyonun her zaman gzlenmediğine işaret etmektedir. Literatürde de benzer şekilde SES-CD ve PCDAI gibi hastalık aktivite skorlarının İBH'na bağlı artrit gelişimini öngörmede yeterli olmadığı gösterilmiştir. Örneğin Giovannini ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı 95 CH hastasının MR ile sakroileit bulgularının SES-CD ve CDAI skorları ile karşılaştırıldığı çalışmada çalışmamızda da benzer şekilde, kas-iskelet sistemi bulguları endoskopik aktivite ile doğrudan ilişkili bulunmamıştır (210). Çalışmamızda farklı olarak

erişkin hastalar haricinde pediatrik yaş grubu değerlendirilmiştir. Bu durum İBH'na eşlik eden artrit ve entezit gibi bulguların bağımsız bir klinik seyir gösterebildiğini ve yalnızca gastrointestinal endoskopik aktiviteyle değerlendirilemeyeceğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bu tür tutulumların tanı ve takibinde romatolojik değerlendirme, fizik muayene ve görüntüleme gibi multidisipliner yaklaşımlar önem kazanmaktadır.

Buna ek olarak, SES-CD ile endoskopik aktiviteyi inceleyen pediatrik çalışmalar skorun periferik artrit ile ilişkisini değerlendiren kapsamlı pediatrik veriler eksiktir. Bu nedenle çalışmamız, SES-CD ile periferik artrit bulguları arasındaki ilişkiyi pediatrik yaş grubunda inceleyen nadir çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır ve gelecekteki daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) olan olgularda, fizik muayene ya da USG'de en az bir kas-iskelet sistemi bulgusu (artrit veya entezit) saptanıp saptanmamasına göre MİNİ indeksinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. MİNİ indeksi gastrointestinal semptomlara ve laboratuvar belirteçlere dayalı bir klinik aktivite indeksidir ve mukozal inflamasyonu endoskopik değerlendirme olmaksızın, dolaylı parametrelerle yansıtmaktadır. Bu nedenle, subklinik veya bağımsız seyreden periferik artrit gibi bağırsak dışı bulgular ile güçlü bir korelasyon göstermemesi beklenebilir. Dolayısıyla, CH hastalarının takibinde yalnızca klinik aktivite skorlarına değil, aynı zamanda fizik muayene, USG ve gerekirse romatolojik konsültasyon gibi multidisipliner yaklaşımlara da başvurulması önerilmektedir. Literatürde, pediatrik CH hastalarında MİNİ indeksi kullanılarak

periferik artrit veya diğer bağırsak dışı bulgular ile ilişkisini değerlendiren spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Pediatrik popülasyonda hastalık aktivitesini değerlendirmek için genellikle Bu nedenle, MİNİ indeksinin pediatrik hastalarda kullanımı ve bu skorun periferik artrit ile ilişkisi konusunda veri eksikliği söz konusudur. Bu bulgular, hastalık aktivite skorlarının, özellikle subklinik veya bağımsız seyreden periferik artrit gibi kas-iskelet sistemi tutulumlarını yansıtmakta yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Paris sınıflamasına göre Crohn hastalığı tanısı alan olguların çoğunluğunun tanı yaşı 10–17 yaş (A1b, %59,5) olup, Van Limbergen ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen A1b oranı olan %76 ile genel eğilimle uyumludur (211). En sık gözlenen tutulum paterni ileal lokalizasyon (L1, %51,4) olarak saptanmış; bu oran çalışmada L1+L4 kombinasyonu ile %5,9, genel L1 dağılımıyla birlikte değerlendirildiğinde örtüşmektedir. Hastalık davranışı açısından, çalışmamızda inflamatuvar fenotip (B1) oranı %81,1 olarak belirlenmiş olup, Van Limbergen çalışmasında tanıda %91,2 olarak bildirilen B1 oranı ile aynı doğrultudadır. Ayrıca, çalışmamızda büyüme geriliği %21,6 oranında izlenmiş; bu da Van Limbergen ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen %16'lık oranla karşılaştırıldığında benzer bir düzeye işaret etmektedir. Perianal hastalık varlığı ise çalışmamızda %13,5 olup, literatürdeki %13,9 oranıyla oldukça paraleldir. Tüm bu veriler, Paris sınıflamasının pediatrik Crohn hastalarının fenotipik özelliklerini standardize biçimde tanımlamada etkili bir araç olduğunu ve ülkemizdeki hasta popülasyonunda da uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı alan hastalarda, fizik muayene ve USG ile saptanan en az bir artrit veya entezit bulgusunun varlığına göre hem MAYO hem de MAYO subskoru açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, ÜK hastalarında kas-iskelet sistemi tutulumlarının, bağırsak mukozasındaki inflamasyon düzeyiyle her zaman paralel seyretmediğini ve bu nedenle endoskopik skorların periferik artrit bulgularını öngörmede yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Literatürde Kim ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunu kapsayan çalışmasında özellikle akut şiddetli ÜK tanısı alan hastalarda, ekstraintestinal artrit varlığı ile daha yüksek MAYO skorları, daha uzun yatış süresi, düşük tedavi yanıtı ve daha yüksek kolektomi oranları gibi olumsuz prognoz göstergeleri arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (212). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki gözlenmemesi, büyük olasılıkla hasta popülasyonunun akut şiddetli ÜK değil, daha heterojen bir ÜK grubundan oluşması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve pediatrik yaş grubuna odaklanılması ile açıklanabilir. Ayrıca, çalışmamızda eklem tutulumlarının bir kısmı subklinik olup yalnızca USG ile saptanmış olabilir, bu da fizik muayene ile saptanabilecek artrit prevalansını düşürmüş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı alan pediatrik hastalarda, fizik muayene ya da USG ile en az bir artrit veya entezopati bulgusunun saptanıp saptanmamasına göre PUCAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. PUCAI, yalnızca gastrointestinal semptomlara dayalı bir klinik aktivite skorudur ve mukozal inflamasyonu dolaylı yollarla yansıtır. Bu nedenle, bağırsak dışı tutulumları, özellikle de subklinik seyreden kas-iskelet sistemi

bulgularını yeterince yansıtamaması beklenebilir. Pediatrik yaş grubunda ise PUCAI ile periferik artrit arasındaki ilişkinin araştırıldığı veri oldukça sınırlıdır. Çalışmamızın sonuçları, bu eksikliği destekler nitelikte olup, PUCAI'nin bağırsak dışı tutulumları öngörmeye sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde Motamed ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, 73 çocuk hastanın %54,8'ine ÜK tanısı konulmuştur. Bu hastalarda ortalama PUCAI skoru 35,62 olarak bulunmuştur. ÜK tanısı alan hastaların %12,5'inde artrit saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada PUCAI skoru ile artrit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (213). Bu durum, PUCAI'nin yalnızca gastrointestinal semptomlara dayalı bir skor olması nedeniyle, bağırsak dışı tutulumları yeterince yansıtamayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan pediatrik hastalarda fizik muayene ile saptanan entezit bulgusu olanların medyan yaşı, entezit saptanmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur. (13,25 vs. 15,3 yıl) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Bu bulgu, entezitin erken yaşta ortaya çıkabileceğini düşündürmekle birlikte, yaşla entezit sıklığı arasında belirgin bir ilişki olmadığını göstermektedir. USG'de entezit saptanan hastaların yaşı entezit saptanmayanlara göre daha yüksektir (16,2 vs. 14,3), ancak fark anlamlı değildir ($p=0,176$). Bu durum, USG ile saptanan entezitin zaman içinde gelişen ve kronik sürecin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzer olup, fizik muayenede saptanan entezitli grupta kızların oranı daha yüksektir (%57,1 vs. %46,7), ancak bu fark anlamlı değildir ($p=0,693$). USG'de saptanan entezit bulgusunda cinsiyet dağılımı her iki grupta dengelidir ($p>0,999$). USG ve

fizik muayene sonucunda tespit edilen entezit açısından cinsiyetin belirleyici olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar, entezitin çocukluk çağında cinsiyetten bağımsız şekilde gelişebileceği ve klinik muayene bulgularıyla tanımlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Literatürde Batticciotto ve arkadaşlarının 2022 yılında pediatrik İBH grubunda gerçekleştirdiği çalışmada da entezopatiyi değerlendirmek amacıyla kullanılan MASEI skoru ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,20$). Aynı çalışmada MASEI skoru ile cinsiyet, hastalık süresi ve İBH aktivitesi arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır (214). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, entezit gelişiminin çocuk yaş grubunda daha çok bireysel inflamatuvar yanıt ve genetik yatkınlığa bağlı olabileceği, yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerden bağımsız seyredebildiği söylenebilir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan pediatrik hastalarda, FMF varlığı ile fizik muayene veya USG ile saptanan entezit bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, FMF 'nin CH olan bireylerde entezit gelişimini doğrudan etkileyen bir faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulgumuz, özellikle CH hastaları üzerine yapılan bazı literatürle kısmen çelişmektedir. Yüksel ve arkadaşlarının FMF endemisinin yaygın olduğu bölgede yaptığı çalışmada, FMF eşlik eden CH hastalarında periferik artrit sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (215).

Bu bulguya paralel olarak, Fidler ve arkadaşlarının 2005 yılına ait çalışmasında da MEFV gen mutasyonu taşıyıcısı olan CH hastalarında bağırsak dışı bulguların (özellikle artrit ve cilt lezyonları gibi) taşıyıcı olmayanlara göre anlamlı

derecede daha sık görüldüğü bildirilmiştir (%65 vs. %32; OR = 3.9, %95 GA: 1.3–11.5; p = 0.015). Ancak aynı çalışmada hastalık şiddeti ve lokalizasyon açısından fark bulunmamıştır. Bu da FMF mutasyonlarının doğrudan CH'na yatkınlık oluşturmadığını, ancak CH'nın özellikle ekstraintestinal tutulumu yönünden değiştirebildiğini düşündürmektedir (216). Çalışmamızın pediatrik yaş grubunda yapılmış olması ve entezopatik tutulumun çoğunlukla subklinik seyretmesi de FMF ile anlamlı ilişki saptanamamasının nedenleri arasında olabilir. Gelecekte, FMF mutasyonları taranarak yapılacak genetik düzeyde alt grup analizleri, FMF'nin İBH üzerindeki modifiye edici etkilerini daha net ortaya koyabilecektir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan olgularda, HLA-B27 pozitifliğinin fizik muayene ya da USG ile saptanan periferik entezit bulgularıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır. HLA-B27 pozitifliği, aksiyel tutulum ile klasik olarak ilişkilendirilmiş olsa da, periferik entezopatilerde bu genetik belirtecin belirleyici rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu sonuç, güncel literatürle uyumludur. Literatürde J. Reveille ve arkadaşları tarafından 2012 yılında tarafından yayımlanan kapsamlı derlemede, HLA-B27'nin özellikle aksiyel SpA fenotipinin belirlenmesinde önemli bir genetik faktör olduğu, ancak periferik SpA alt tiplerinde HLA-B27 dışındaki genetik varyantların da (örneğin ERAP1, IL-23R) etkili olabileceği vurgulanmıştır (217).

Ayrıca, HLA-B27'nin coğrafi dağılımı ve etnik farklılıkları da bu genetik belirtecin klinik yansımalarını etkileyebilir. El Maghraoui ve arkadaşları tarafından yapılan Fas'lı SpA hastalarında HLA-B27 pozitiflik oranı yalnızca %28,5 olarak bildirilmiştir ki bu oran, Avrupa ülkelerindeki ortalama %80 civarındaki

prevalanstan oldukça düşüktür (218). Bu durum, özellikle Orta Doğu ve Akdeniz havzasındaki bireylerde HLA-B27 negatif SpA olgularının daha sık görüldüğünü ve bu hastalarda periferik tutulumun daha ön planda olabileceğini göstermektedir.

Bu bağlamda, çalışmamızda HLA-B27 pozitifliğinin entezit ile ilişkisiz bulunması, hem tutulum paterninin periferik olması hem de popülasyonun etnik ve genetik farklılıklar içermesi ile açıklanabilir. Sonuç olarak, HLA-B27'nin SpA tanısında önemini korumakla birlikte, periferik entezit gibi tutulumlarda tek başına yeterli bir biyobelirteç olmadığı ve daha geniş genetik-spektruma sahip çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan pediatrik olgularda, sistemik inflamasyon belirteçleri olan WBC, nötrofil, trombosit ve eozinofil düzeylerinin, fizik muayene veya USG ile saptanan periferik artrit ya da entezit bulguları ile anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur. Bu durum, hematolojik inflamasyon parametrelerinin, her ne kadar sistemik hastalık aktivitesine dair bilgi sunsa da, kas-iskelet sistemi tutulumlarını öngörmede tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Literatürde Zhang ve arkadaşlarının 2016 yılında erişkin CH hastalarında yaptığı çalışmada da WBC ve nötrofil değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, ancak bu belirteçlerin ekstraintestinal tutulumlarla (örneğin artrit, entezit) anlamlı korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, trombosit yüksekliğinin komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiş, ancak kas-iskelet sistemi bulguları ile doğrudan bağlantı kurulamamıştır (219). Çalışmamızda hematolojik belirteçlerin artrit/entezit ile anlamlı ilişki göstermemesi, bağırsak dışı bulgular gelişiminde multifaktöriyel etmenlerin

(genetik, çevresel, mikrobiyal) rol oynadığını ve laboratuvar parametrelerinin sınırlı prediktif değer taşıdığını desteklemektedir. Bu nedenle, CH hastalarında kas-iskelet sistemi bulgularının değerlendirilmesinde yalnızca laboratuvar testlerine değil, fizik muayene, görüntüleme ve genetik arka planın birlikte ele alınması gerekmektedir.

Çalışmamızda Crohn hastalığı (CH) tanısı alan pediatrik olgularda, fekal kalprotektin düzeylerinin hem fizik muayene hem de USG ile saptanan entezit varlığına göre anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur. Fizik muayene ile entezit saptanan grupta fekal kalprotektin medyan değeri 527,5 µg/g iken, entezit olmayanlarda 607 µg/g; USG ile saptanan entezit grubunda ise 196,5 µg/g'ye karşılık entezit olmayanlarda 188 µg/g olarak ölçülmüştür. Her iki değerlendirmede de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, fekal kalprotektinin yalnızca intestinal inflamasyonu yansıttığını ve kas-iskelet sistemi tutulumlarını değerlendirmede sınırlı olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlarımız, mevcut literatürle de uyumludur. Literatürde fekal kalprotektin, Jukic ve arkadaşları (2021), Ikhtaire ve arkadaşları (2016), Ayling & Kok ve arkadaşlarının (2018) çalışmalarında gastrointestinal sistem inflamasyonu ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiş; mukozal iyileşmenin izlenmesi, relaps öngörüsü ve endoskopi ihtiyacının değerlendirilmesi açısından güvenilir bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Ancak bu çalışmalar, fekal kalprotektinin artrit veya entezit gibi bağırsak dışı tutulumlarla doğrudan ilişkisini değerlendirmemiştir (220,221,222). Bu yönüyle, literatürde fekal kalprotektinin entezopatik süreçleri yansıttığına dair kanıt bulunmamaktadır. Sonuç olarak, fekal kalprotektin, İBH

hastalarında intestinal inflamasyonu yansıtan etkili bir parametre olmakla birlikte, artrit ve entezit gibi ekstraintestinal tutulumların saptanmasında yetersizdir. Bu nedenle, bu tür kas-iskelet sistemi bulgularının tanı ve takibinde fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin öncelikli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.



7. SONUÇ

Bu çalışma, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı alan pediatrik hasta grubunda kas-iskelet sistemi tutulumu sıklığını, bu tutulumların fizik muayene ve ultrasonografi (USG) ile saptanabilirliğini, ayrıca bu bulguların hastalık aktivitesi indeksleriyle (PCDAI, PUCAI, SES-CD, MAYO skoru) ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. Bulgular, İBH'na eşlik eden artrit ve entezit gibi ekstraintestinal tutulumların azımsanamayacak sıklıkta görüldüğünü ve özellikle Crohn hastalığı (CH) olan çocuklarda bu oranların daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Fizik muayene ve USG bulguları çoğu zaman birbiriyle örtüşmemiş; bazı hastalarda fizik muayene pozitifken USG negatif kalmış, bazı hastalarda ise fizik muayene negatifken USG ile entezit tespit edilmiştir. Bu durum, USG'nin subklinik inflamasyonun tespiti açısından fizik muayeneye göre daha hassas bir yöntem olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle artralji belirtisi olmayan hastalarda bile USG ile entezit bulgularının saptanmış olması, klinik değerlendirme dışı yöntemlerin tanıda ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır.

PCDAI ve SES-CD gibi klinik ve endoskopik aktivite indeksleri ile fizik muayene ve USG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Benzer şekilde, Ülseratif Kolit grubunda da PUCAI ve MAYO skoru ile artrit ve entezit bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar, kas-iskelet sistemi tutulumu ile bağırsak hastalığı aktivitesi arasında her zaman doğrudan bir bağlantı olmadığını, bu tutulumların bağımsız seyredebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, hastalık aktivitesi remisyon

düzeyinde olsa dahi, kas-iskelet sistemi bulguları görülebilir; bu da klinik kontrol süreçlerinde düzenli fizik muayene ve USG'nin değerini artırmaktadır.

Laboratuvar parametreleri olan CRP, ESR, fekal kalprotektin, albümin ve trombosit değerleri de entezit veya artrit varlığı ile doğrudan ilişkili bulunmamış; bu da sistemik inflamasyon belirteçlerinin periferik tutulumları yansıtmada yetersiz kalabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma İBH tanısı alan pediatrik bireylerde kas-iskelet sistemi tutulumunun sık görülebileceğini, ancak çoğu zaman klinik olarak gözden kaçabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle:

- Fizik muayene ile birlikte USG'nin düzenli olarak yapılması,
- Subklinik tutulumların erken dönemde tespit edilerek tedaviye yön verilmesi,
- Eklem bulgularının sadece gastrointestinal hastalık aktivitesine bakılarak değerlendirilmemesi,

gerekmektedir. Elde edilen bulgular, İBH hastalarının izleminde romatolojik değerlendirmeyi de içeren multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesini desteklemektedir. Gelecekte, daha geniş örneklemli, uzun süreli takip çalışmaları ve ileri görüntüleme yöntemlerini içeren prospektif araştırmalarla bu bulguların desteklenmesi, özellikle çocukluk çağında hastalık seyrini ve tedavi yanıtını iyileştirmek açısından önem arz etmektedir.

8. KAYNAKÇA

- 1) Bouhuys, M., Lexmond, W. S., & van Rheenen, P. F. (2023). Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 151(1).
- 2) Bousvaros, A., Antonioli, D. A., Colletti, R. B., Dubinsky, M. C., Glickman, J. N., Gold, B. D., ... & Russo, P. A. (2007). Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 44(5), 653-674.
- 3) El-Matary, W., Lawrence, S., Ehrhardt, A., Chou, Q., Dorgan, M., Schrbagırsak dışı bulgularer, R. A., Issenman, R., Huynh, H. Q., deBruyn, J. C., Jacobson, K., Mack, D., & Griffiths, A. M. (2022). Clinical and serological characteristics of children with Crohn's disease diagnosed before and after 10 years of age: A prospective multicenter Canadian cohort study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2022, Article ID 3308587.
- 4) Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(2):75–82
- 5) Kresak J, Shen B, Liu X. Histology correlation with common endoscopic abnormalities. In: Bo Shen, eds. *Atlas of Endoscopy Imaging in Inflammatory Bowel Disease*. Elsevier: Academic Press. 2020:525–544
- 6) Abuquteish D, Putra J. Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: a pathological review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(16):1928–1935
- 7) Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, et al. CACATU Consortium. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and

diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. *Arch Dis Child*. 2018;103(6): 565–571

- 8) Fiorino G, Bonovas S, Gilardi D, et al. Validation of the red flags index for early diagnosis of Crohn's Disease: a prospective observational IG-IBD study among general practitioners. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(12):1777–1779
- 9) Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1): 4–15
- 10) Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083
- 11) Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021;70(10): 1978–1988
- 12) Lewis, J. D., Parlett, L. E., Funk, M. L. J., Brensinger, C., Pate, V., Wu, Q., ... & Kappelman, M. D. (2023). Incidence, prevalence, and racial and ethnic distribution of inflammatory bowel disease in the United States. *Gastroenterology*, 165(5), 1197-1205.
- 13) Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 96(4), 1116-1122.
- 14) Malik, T. F., & Aurelio, D. M. (2021). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.
- 15) Putowski, M., Padala, O., Krupa, A., Konopelko, M., Piasek, E., & Mazurek, M. (2019). Inflammatory bowel disease in children. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(8), 406-411.
- 16) Zhang, X., Zhao, H., Wan, M., Man, J., Zhang, T., Yang, X., & Lu, M. (2025). Associations of 2923 plasma proteins with incident inflammatory bowel

disease in a prospective cohort study and genetic analysis. *Nature Communications*, 16(1), 2813.

- 17) Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., de Ridder, L., ... & Wilson, D. C. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 795-806.
- 18) Ruemmele, F. M., Targan, S. R., Levy, G., Dubinsky, M., Braun, J., & Seidman, E. G. (1998). Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 115(4), 822-829.
- 19) Hoffenberg, E. J., Fidanza, S., & Sauaia, A. (1999). Serologic testing for inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*, 134(4), 447-452.
- 20) Axelrad, J. E., Olén, O., Askling, J., Lebwohl, B., Khalili, H., Sachs, M. C., & Ludvigsson, J. F. (2019). Gastrointestinal infection increases odds of inflammatory bowel disease in a nationwide case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(7), 1311-1322.
- 21) Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., ... & Shimosegawa, T. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 53(3), 305-353.
- 22) Essary, B., Kim, J., Anupindi, S., Katz, J. A., & Nimkin, K. (2007). Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatric radiology*, 37, 201-208.
- 23) Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*, 12(2), 113.
- 24) Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Limdi, J. K., ... & IBD Guidelines eDelphi Consensus Group. (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 68(Suppl 3), s1-s106.

- 25) Turner, D., Otley, A. R., Mack, D., Hyams, J., De Bruijne, J., Uusoue, K., ... & Griffiths, A. M. (2007). Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*, 133(2), 423-432.
- 26) Kerur, B., Litman, H. J., Stern, J. B., Weber, S., Lightdale, J. R., Rufo, P. A., & Bousvaros, A. (2017). Correlation of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in children and young adults with ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*, 23(18), 3322.
- 27) Pabla, B. S., & Schwartz, D. A. (2020). Assessing severity of disease in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology Clinics*, 49(4), 671-688.
- 28) Takenaka, K., Tominaga, K., Kanazawa, M., Fukushi, K., Tanaka, T., Kanamori, A., ... & Irisawa, A. (2019). Endoscopic score vs blood cell indices for determining timing of immunomodulator withdrawal in quiescent ulcerative colitis. *Scientific Reports*, 9(1), 17751.
- 29) Grant, A., Lerer, T., Griffiths, A. M., Hyams, J. S., & Otley, A. (2021). Assessing disease activity using the pediatric Crohn's disease activity index: Can we use subjective or objective parameters alone?. *World journal of gastroenterology*, 27(30), 5100.
- 30) Cozijnsen, M. A., Shoham, A. B., Kang, B., Choe, B. H., Choe, Y. H., Jongsma, M. M., ... & Turner, D. (2020). Development and validation of the mucosal inflammation noninvasive index for pediatric Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(1), 133-140.
- 31) Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., ... & Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*, 60(4), 505-512.
- 32) Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. "Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification." *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17(6):1314–1321.

- 33) Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(8), 1982-1992.
- 34) Karlsen, T. H., & Lazaridis, K. N. (2014). Primary sclerosing cholangitis. *The New England Journal of Medicine*, 370(19), 1854–1863.
- 35) Kamisawa, T., & Okazaki, K. (2015). *Autoimmune pancreatitis: Clinical guide*. Springer.
- 36) Liberal, R., & Mieli-Vergani, G. (2013). Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 41, 126–139.
- 37) Brooklyn, T. N., Dunnill, M. G. S., & Probert, C. S. J. (2006). Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*, 333(7560), 181–184.
- 38) Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestations in inflammatory bowel disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), 8571–8577.
- 39) Cohen, P. R. (2007). Sweet's syndrome—a comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(5), 709–721.
- 40) Campbell, H. E., Escudier, M. P., Patel, P., Challacombe, S. J., & Sanderson, J. D. (2011). Orofacial granulomatosis: Clinical features and long-term outcome. *British Journal of Dermatology*, 165(4), 862–867.
- 41) Van Limbergen, J., Wilson, D. C., & Satsangi, J. (2009). The genetics of inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(2), 445–456.
- 42) De Vos, M., & Mielants, H. (2007). Extraintestinal manifestations. In *Inflammatory Bowel Disease* (pp. 187–198). Elsevier.
- 43) Mintz, R., Feller, E. R., Bahr, R. L., & Shah, S. A. (2004). Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(2), 135–139.

- 44) Wakefield, D., & McCluskey, P. (2008). Uveitis: A review. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 36(3), 250–263.
- 45) Mahadeva, R., Walsh, G., Flower, C. D. R., & Shneerson, J. M. (2000). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *European Respiratory Journal*, 15(1), 241–248.
- 46) Black, H., Mendoza, M., & Murin, S. (2007). Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*, 131(2), 524–532.
- 47) Papa, A., Danese, S., Grillo, A., Gasbarrini, A., & Gasbarrini, G. (2014). Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(12), 3173–3179.
- 48) Koutroubakis, I. E., Therapy, D., Dimoulis, P. D., & Kouroumalis, E. A. (2007). Thrombosis and IBD. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(6), 1321–1327. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01174.x>
- 49) Kim, J. M., & Cheon, J. H. (2020). Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intestinal research*, 18(3), 249-264.
- 50) Weizman A, Huang B, Berel D, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:525–33. [PubMed: 24487271]
- 51) Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn’s disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1131–4. [PubMed: 15308523]
- 52) Crowley E, Warner N, Pan J, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology* 2020;158:2208–2220. [PubMed: 32084423]

- 53) Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:308– 17.
- 54) Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs* 2012;72:2333–49.
- 56) Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(10), 573-584.
- 57) Martini, E., Krug, S. M., Siegmund, B., Neurath, M. F., & Becker, C. (2017). Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4(1), 33-46.
- 58) Ma, L., Cranney, A., & Holroyd-Leduc, J. M. (2020). Acute monoarthritis: What is the cause of my patient’s painful swollen joint? *CMAJ*, 192(32), E899–E905.
- 59) Senthelal, S., Li, J., Ardeshtirzadeh, S., & Thomas, M. A. (2025, Ocak). *Arthritis*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- 60) Colia R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases. *Ann Med*. 2016;48:577–585.
- 61) Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Firestein & Kelley’s Textbook of Rheumatology, 11th edn. Philadelphia. Elsevier, 2021
- 62) Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory Bowel Diseases and Spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:21– 23.
- 63) Vladimirova, N., Terslev, L., Attauabi, M., Madsen, G., Fana, V., Wiell, C., ... & Østergaard, M. (2024). Peripheral Joint and Enthesis Involvement in Patients With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: Symptoms,

and Clinical and Ultrasound Findings—A Population-Based Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, jjae022.

- 64) Tavassoli, S., Shahabinasab, I., Norouzi, A., Amiriani, T., Abdolahi, N., Livani, S., ... & Besharat, S. (2021). From bowel inflammation to the bone and joints: musculoskeletal examination in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22, 1-5.
- 65) Gomollón, F., Seoane-Mato, D., Montoro, M. A., Juanola, X., Trujillo-Martin, E., Carrillo-Palau, M., ... & Validación-PIIASER Study Group. (2022). Validation of screening criteria for spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease in routine clinical practice. *Digestive and Liver Disease*, 54(6), 755-762.
- 66) M. A. Brown, K. D. Pile, L. G. Kennedy et al., “HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 55, no. 4, pp. 268–270, 1996.
- 67) Orchard, T. R., Thiyagaraja, S., Welsh, K. I., Wordsworth, B. P., Gaston, J. S. H., & Jewell, D. P. (2000). Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 118(2), 274–278.
- 68) L. van Praet, F. van den Bosch, H. Mielants, and D. Elewaut, “Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future,” *Current Rheumatology Reports*, vol. 13, no. 5, pp. 409–415, 2011.
- 69) D. Laukens, H. Peeters, D. Marichal et al., “CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn’s disease,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 6, pp. 930–935, 2005.
- 70) C. Miceli-Richard, H. Zouali, S. Lesage et al., “CARD15/NOD2 analyses in spondylarthropathy,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 5, pp. 1405–1406, 2002.

- 71) M. de Vos, P. Hindryckx, and D. Laukens, “Novel development in extraintestinal manifestations and spondylarthropathy,” *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 25, no. 1, pp. S19–S26, 2011.
- 72) Jethwa, H., & Bowness, P. (2016). The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: New advances and potentials for treatment. *Clinical and Experimental Immunology*, 183(1), 30–36.
- 73) Bandinelli, F., Manetti, M., & Ibba-Manneschi, L. (2016). Occult spondyloarthritis in inflammatory bowel disease. *Clinical rheumatology*, 35, 281-289.
- 74) Horta-Baas, G., Sandoval-Cabrera, A., Romero-Figueroa, M.S. (2021). Modification of Gut Microbiota in Inflammatory Arthritis: Highlights and Future Challenges. *Current Rheumatology Reports*, 23(7): 1–11.
- 75) Sagard, J., Olofsson, T., Mogard, E., Marsal, J., Andréasson, K., Geijer, M., ... & Wallman, J. K. (2022). Gut dysbiosis associated with worse disease activity and physical function in axial spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 42.
- 76) Gheita, T. A., El Gazzar, I. I., El-Fishawy, H. S., Aboul-Ezz, M. A., & Kenawy, S. A. (2014). Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: Preliminary results. *Clinical Rheumatology*, 33(5), 713–717.
- 77) Rashid, T., & Ebringer, A. (2007). Gut-joint axis and molecular mimicry in spondyloarthropathy. *Autoimmunity Reviews*, 6(6), 364–372.
- 78) Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387–91
- 79) Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794–1800.

- 80) De Vos, M., Mielants, H., & Elewaut, D. (2017). Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: an overview. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31(6), 789–803.
- 81) van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361–368.
- 82) Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:770–776.
- 83) Rudwaleit M, et al. (2011). *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. *Ann Rheum Dis*, 70(1), 25–31.
- 84) Salvarani, C., & Fries, W. (2009). Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(20), 2449.
- 85) Hamard, A., Burns, R., Miquel, A., Sverzut, J. M., Chicheportiche, V., Wybier, M., & Bousson, V. (2020). Dactylitis: a pictorial review of key symptoms. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 101(4), 193-207.
- 86) Salvarani, C., Macchioni, P., Zizzi, F., Lo Scocco, G., & Chiaravalloti, A. (1992). Clinical features of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 18(1), 167–176.
- 87) Palm, O., Moum, B., Ongre, A., Gran, J. T. (2002). Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *The Journal of Rheumatology*, 29(3), 511–515.
- 88) Peluso, R., Costa, L., Caso, F., Del Puente, A., Di Minno, M. N. D., Manguso, F., Castiglione, F., & Scarpa, R. (2016). Dactylitis in enteropathic

spondyloarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(6), 1076–1080.

- 89) Schett, G., Lories, R. J., D'Agostino, M. A., Elewaut, D., Kirkham, B., Soriano, E. R., & McGonagle, D. (2017). Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature reviews rheumatology*, 13(12), 731-741.
- 90) Mease, P. J., Van den Bosch, F., Sieper, J., Xia, Y., Pangan, A. L., & Song, I. H. (2017). Performance of 3 enthesitis indices in patients with peripheral spondyloarthritis during treatment with adalimumab. *The Journal of rheumatology*, 44(5), 599-608.
- 91) D'Agostino, M. A., Olivieri, I., & Matucci-Cerinic, M. (2003). Enteseal involvement in spondyloarthropathies. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21(5 Suppl 31), S50–S53.
- 92) Bertolini, E., Macchioni, P., Rizzello, F., Salice, M., Vukatana, G., Sandri, G., ... & Salvarani, C. (2020, June). Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis and arthritis in an Italian cohort of inflammatory bowel disease patients. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 50, No. 3, pp. 436-443). WB Saunders.
- 93) Brakenhoff, L. K. P. M., Stomp, W., Van Gaalen, F. A., Hommes, D. W., Bloem, J. L., Van Der Heijde, D. M. F. M., ... & Reijnerse, M. (2014). Magnetic resonance imaging of the hand joints in patients with inflammatory bowel disease and arthralgia: a pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 43(5), 416-418.
- 94) Ramiro, S., van Tubergen, A., Stolwijk, C., Landewé, R., van de Bosch, F., Dougados, M., & van der Heijde, D. (2013). Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)?. *Arthritis research & therapy*, 15, 1-9.
- 95) Husic, R., Lackner, A., Kump, P. K., Högenauer, C., Graninger, W., & Dejaco, C. (2021). High prevalence of ultrasound verified enthesitis in

patients with inflammatory bowel disease with or without spondylarthritis. *Frontiers in Medicine*, 8, 637459.

- 96) Bandinelli, F., Milla, M., Genise, S., Giovannini, L., Bagnoli, S., Candelieri, A., ... & Cerinic, M. M. (2011). Ultrasound discloses enthesal involvement in inactive and low active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. *Rheumatology*, 50(7), 1275-1279.
- 97) Ottaviani, S., Tréton, X., Forien, M., Coralli, R., Dauchez, A., Stefanescu, C., ... & Dieudé, P. (2023). Screening for spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel diseases. *Rheumatology International*, 43(1), 109-117.
- 98) Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Akkoc, N., Brandt, J., Chou, C. T., ... & Sieper, J. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 777–783.
- 99) Sieper, J., Braun, J., Rudwaleit, M., Boonen, A., & Zink, A. (2002). Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(Suppl 3), iii8–iii18.
- 100) Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390(10089):73–84.
- 101) Taitt, H. A., & Balakrishnan, R. (2023). Spondyloarthritides. *Immunology and Allergy Clinics*, 43(3), 593-612.
- 102) Sharip, A., & Kunz, J. (2020). Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules*, 10(10), 1461.
- 103) Braun, J.; Sieper, J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007, 369, 1379–1390.
- 104) Gotch, F.; Rothbard, J.; Howland, K.; Townsend, A.; McMichael, A. Cytotoxic T lymphocytes recognize a fragment of influenza virus matrix protein in association with HLA-A2. *Nature* 1987, 326, 881–882.
- 105) Townsend, A.R.M.; Rothbard, J.; Gotch, F.M.; Bahadur, G.; Wraith, D.; McMichael, A.J. The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by

cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides. *Cell* 19, 44, 959–968.

- 106) Colbert, R.A.; Tran, T.M.; Layh-Schmitt, G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol. Immunol.* 2014, 57, 44–51.
- 107) Cusick, M.F.; Libbey, J.E.; Fujinami, R.S. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 42, 102–111.
- 108) Ramos, M.; Lopez de Castro, J.A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002, 60, 191–205
- 109) Mear, J.P.; Schrbağırsak dışı bulgularer, K.L.; Munz, C.; Zhu, X.M.; Stevanovic, S.; Rammensee, H.G.; Rowland-Jones, S.L.; Colbert, R.A. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J. Immunol.* 1999, 163, 6665–6670.
- 110) Kenna, T.J.; Robinson, P.C.; Haroon, N. Endoplasmic reticulum aminopeptidases in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2015, 54, 1549–1556.
- 111) McMichael, A.; Bowness, P. HLA-B27: Natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res.* 2002, 4 (Suppl. 3), S153–S158.
- 112) Burton, P.; Clayton, D.; Cardon, L.; Craddock, N.; Duncanson, A.; Kwiatkowski, D.; McCarthy, M.; Ouwehand, W.; Samani, N.; Todd, J.; et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat. Genet.* 2007, 39, 1329–1337.
- 113) Brown, M.A. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2007, 47, 132–137.
- 114) Reid, G.; Younes, J.A.; Van der Mei, H.C.; Gloor, G.B.; Knight, R.; Busscher, H.J. Microbiota restoration: Natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011, 9, 27–38.

- 115) Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, et al. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med* 2008; 205: 331–37.
- 116) Edwards CK, Bendele AM, Reznikov LI, et al. Soluble human p55 and p75 tumor necrosis factor receptors reverse spontaneous arthritis in transgenic mice expressing transmembrane tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2872–85.
- 117) DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2633–43
- 118) Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307–17
- 119) Melis L, Vandooren B, Kruithof E, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 618–23.
- 120) Dougados, M., & Baeten, D. (2011). Spondyloarthritis. *The Lancet*, 377(9783), 2127-2137.
- 121) Matzkies, F. G., Targan, S. R., Berel, D., Landers, C. J., Reveille, J. D., McGovern, D. P., & Weisman, M. H. (2012). Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis research & therapy*, 14, 1-8.
- 122) Lin, P., Bach, M., Asquith, M., Lee, A. Y., Akileswaran, L., Stauffer, P., ... & Rosenbaum, J. T. (2014). HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PloS one*, 9(8), e105684.
- 123) Smith, J. A., & Colbert, R. A. (2014). The IL-23/IL-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, 66(2), 231.

- 124) Meenan, J., Spaans, J., Grool, T. A., Pals, S. T., Tytgat, G. N., & Van Deventer, S. J. (1997). Altered expression of alpha 4 beta 7, a gut homing integrin, by circulating and mucosal T cells in colonic mucosal inflammation. *Gut*, 40(2), 241-246.
- 125) Rudwaleit, M., Metter, A., Listing, J., Brandt, J., Sieper, J., & Braun, J. (2006). Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 54(3), 569–578.
- 126) López-Medina, C., Moltó, A., Sieper, J., Dougados, M., Heijde, D. van der, & Gossec, L. (2021). Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis: Results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*, 7(1), e001566.
- 127) de Winter, J. J., van Mens, L. J., van der Heijde, D., Landewé, R. B., Baeten, D. L., & Ramiro, S. (2016). Prevalence of peripheral and extra-articular manifestations in axial spondyloarthritis versus ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 18, 196.
- 128) Ciurea, A., Scherer, A., Exer, P., Bernhard, J., Dudler, J., Beyeler, B., ... & Weber, U. (2013). Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: Results from a large observational cohort. *Arthritis & Rheumatism*, 65(12), 3096–3106.
- 129) Kiltz, U., Baraliakos, X., Karakostas, P., Haibel, H., Tsiami, S., Braun, J., & Sieper, J. (2012). Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care & Research*, 64(9), 1415–1422.
- 130) Stolwijk, C., van Tubergen, A., Castillo-Ortiz, J. D., & Boonen, A. (2015). Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 65–73.

- 131) Leirisalo-Repo, M., Turunen, U., Stenman, S., Helenius, P., Seppälä, K., & Isomäki, H. (1994). High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 37(1), 23–31.
- 132) El Maghraoui, A. (2011). Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine*, 22(6), 554–560.
- 133) Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Akkoc, N., Brandt, J., Chou, C. T., ... & Sieper, J. (2011). The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), 25–31.
- 134) Schett, G., Lories, R. J., D'Agostino, M. A., Elewaut, D., Kirkham, B., Soriano, E. R., & McGonagle, D. (2017). Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(12), 731–741.
- 135) de Winter, J. J., Paramarta, J. E., de Jong, H. M., van der Heijde, D., & Baeten, D. L. (2019). Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open*, 5(1), e000802.
- 136) Van Praet, L., Jacques, P., Van den Bosch, F., & Elewaut, D. (2012). The transition of acute gut inflammation to chronicity in spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(5), 288–295.
- 137) Ramiro, S., Nikiphorou, E., Sepriano, A., Ortolan, A., Webers, C., Baraliakos, X., et al. (2023). ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 19–34.
- 138) Poddubnyy, D., Haibel, H., Listing, J., Marker-Hermann, E., Zeidler, H., Braun, J., et al. (2012). Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 64(5), 1388–1398.

- 139) Zangi, H. A., Ndosi, M., Adams, J., Andersen, L., Bode, C., Boström, C., et al. (2015). EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(6), 954–962.
- 140) Millner, J. R., Barron, J. S., Beinke, K. M., Butterworth, R. H., Chasle, B. E., Dutton, L. J., et al. (2016). Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4), 411–427.
- 141) Proft, F., Izci Duran, T., Ghoreschi, K., Pleyer, U., Siegmund, B., & Poddubnyy, D. (2024). Treatment strategies for Spondyloarthritis: Implementation of precision medicine – Or “one size fits all” concept? *Autoimmunity Reviews*, 23, 103638.
- 142) van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., Baraliakos, X., Van den Bosch, F., Sepriano, A., ... & Dougados, M. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 978–991.
- 143) Persson, P. E., Nilsson, O. S., & Berggren, A. M. (2005). Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthetic loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica*, 76(6), 735–740.
- 144) Bhattacharyya, T., Levin, R., Vrahas, M. S., & Solomon, D. H. (2005). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis & Rheumatism*, 53(3), 364–367.
- 145) Wanders, A., van der Heijde, D., Landewé, R., Béhier, J. M., Calin, A., Olivieri, I., et al. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(6), 1756–1765.
- 146) Van der Heijde, D., Kivitz, A., Schiff, M. H., Sieper, J., Dijkmans, B. A., Braun, J., et al. (2006). Efficacy and safety of adalimumab in patients with

ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 54(7), 2136–2146.

- 147) Davis, J. C., van der Heijde, D. M., Braun, J., Dougados, M., Cush, J., Clegg, D., et al. (2005). Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(11), 1557–1562.
- 148) Inman, R. D., Davis Jr, J. C., van der Heijde, D., Diekman, L., Sieper, J., Kim, S. I., et al. (2008). Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis & Rheumatism*, 58(11), 3402–3412.
- 149) van der Heijde, D., Dijkmans, B., Geusens, P., Sieper, J., DeWoody, K., Williamson, P., et al. (2005). Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis & Rheumatism*, 52(2), 582–591.
- 150) Landewé, R., Braun, J., Deodhar, A., Dougados, M., Maksymowych, W. P., Mease, P. J., et al. (2014). Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 39–47.
- 151) Baraliakos X, Gensler LS, D'Angelo S, Iannone F, Favalli EG, de Peyrecave N, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: a structured literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12.
- 152) Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):63–9.
- 153) Boers N, Michielsens CAJ, van der Heijde D, den Broeder AA, Welsing PMJ. The effect of tumour necrosis factor inhibitors on radiographic progression in

axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* (Oxford) 2019; 58(11):1907–22.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez363>.

- 154) Callhoff, J., Sieper, J., Weiß, A., Zink, A., & Listing, J. (2015). Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(6), 1241–1248.
- 155) Deodhar, A., Van den Bosch, F., Poddubnyy, D., Maksymowych, W. P., van der Heijde, D., Kim, T. H., et al. (2022). Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 400(10349), 369–379.
- 156) Deodhar, A., van der Heijde, D., Sieper, J., Van den Bosch, F., Maksymowych, W. P., Kim, T. H., et al. (2021). Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: 1-year results from the double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *Arthritis & Rheumatology*.
- 157) van der Heijde, D., Deodhar, A., Wei, J. C., Drescher, E., Fleishaker, D., Hendrikx, T., et al. (2017). Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1340–1347.
- 158) Deodhar, A., Sliwinska-Stanczyk, P., Xu, H., Baraliakos, X., Gensler, L. S., Fleishaker, D., et al. (2021). Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(8), 1004–1013.
- 159) Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700–12

- 160) Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(4):914–23.
- 161) Carron P, Varkas G, Cypers H, Van Praet L, Elewaut D, Van den Bosch F. AntiTNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1389–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210775>.
- 162) Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(8):465–79.
- 163) Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAİs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 2)
- 164) Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700–12.
- 165) McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2021;384(13): 1227–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022516>.
- 166) Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(16):1525–36
- 167) Glinborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):382–90.

- 168) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (1):5–32
- 169) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060–71
- 170) Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2018;77(7): 613–20
- 171) Noisette A, Hochberg MC. Abatacept for the treatment of adults with psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2018;8:31–9.
- 172) Masuda, H., Iwai, S., Tanaka, T., & Hayakawa, S. (1995). Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 46(3), 111-123.
- 173) Maksymowych, W. P. (2009). Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis research & therapy*, 11, 1-7.
- 174) Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO: Radiographic diagnosis of sacroiliitis – are sacroiliac views really better? *J Rheumatol* 1998, 25:2395-2401.
- 175) Geijer M, Gothlin GG, Gothlin JH: The clinical utility of computed tomography compared to conventional radiography in diagnosing sacroiliitis. A retrospective study on 910 patients and literature review. *J Rheumatol* 2007, 34:1561-1565.

- 176) Friedman L, Silberberg PJ, Rainbow A, Butler R: A limited, lowdose computed tomography protocol to examine the sacroiliac joints. *Can Assoc Radiol J* 1993, 44:267-272.
- 177) Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, Schiottz-Christensen B, Stengaard-Pedersen K, van Overeem Hansen G, Christiansen JV: Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003, 44:218-229.
- 178) Muche, B., Bollow, M., François, R. J., Sieper, J., Hamm, B., & Braun, J. (2003). Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(5), 1374–1384.
- 179) Bollow, M., Braun, J., Hamm, B., Eggens, U., Schilling, A., König, H., & Wolf, K. J. (1995). Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: Evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 194(2), 529–536.
- 180) Heuft-Dorenbosch, L., Landewe, R., Weijers, R., Wanders, A., Houben, H., van der Linden, S., & van der Heijde, D. (2006). Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(6), 804–808.
- 181) Nusman CM, Hemke R, Schonenberg D, Dolman KM, van Rossum MAJ, van den Berg JM, et al. Distribution pattern of MRI abnormalities within the knee and wrist of juvenile idiopathic arthritis patients: signature of disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2014 May;202(5):W439– 446.
- 182) Erosion or normal variant? 4-year MRI follow-up of the wrists in healthy children | SpringerLink [Internet] [cited 2023 Jan 22]. Available from: 10.1007/s00247-015-3494-6
- 183) Giani, T., Bernardini, A., Basile, M., Di Maurizo, M., Perrone, A., Renzo, S., ... & Lionetti, P. (2020). Usefulness of magnetic resonance enterography in

detecting signs of sacroiliitis in young patients with inflammatory bowel disease. *Pediatric Rheumatology*, 18, 1-6.

- 184) Gerenli, N., Sozeri, B., Kalin, S., Kirmizibekmez, H., & Celtik, C. (2022). Sacroiliac joint involvement in children with inflammatory bowel diseases. *Northern Clinics of Istanbul*, 9(1).
- 185) Herregods, N., Dehoorne, J., Van den Bosch, F., Jaremko, J. L., Van Vlaenderen, J., Joos, R., et al. (2017). ASAS definition for sacroiliitis on MRI in SpA: applicable to children? *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 15(24).
- 186) Weber, U., Jurik, A. G., Zejden, A., Larsen, E., Jørgensen, S. H., Rufibach, K., et al. (2018). Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: Exploring “background noise” toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 70(5), 736–745.
- 187) D’Agostino, M. A. (2012). Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology*, 24(4), 375-379.
- 188) Wakefield, R. J., Balint, P. V., Szkudlarek, M., Filippucci, E., Backhaus, M., D’Agostino, M. A., ... & Conaghan, P. G. (2005). Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of rheumatology*, 32(12), 2485-2487.
- 189) Eder, L., Barzilai, M., Peled, N., Gladman, D. D., & Zisman, D. (2013). The use of ultrasound for the assessment of enthesitis in patients with spondyloarthritis. *Clinical radiology*, 68(3), 219-223.
- 190) Gerenli, N., & Sözeri, B. (2021). Enthesitis: an obscured extraintestinal manifestation in pediatric inflammatory bowel disease. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 63(3), 345-354.
- 191) Martinis, F., Tinazzi, I., Bertolini, E., Citriniti, G., Variola, A., Geccherle, A., ... & Macchioni, P. (2020). Clinical and sonographic discrimination between

fibromyalgia and spondyloarthopathy in inflammatory bowel disease with musculoskeletal pain. *Rheumatology*, 59(10), 2857-2863.

- 192) Fujikawa, K., Kawashiri, S. Y., Endo, Y., Mizokami, A., Tsukada, T., Mine, M., ... & Kawakami, A. (2020). Diagnostic efficacy of ultrasound detection of enthesitis in peripheral spondyloarthritis. *Modern Rheumatology*, 30(6), 1060-1066.
- 193) Sakellariou, G., Schiepati, A., Scalvini, D., Lusetti, F., Fazzino, E., Biagi, F., & Montecucco, C. (2022). Musculoskeletal ultrasound to identify subclinical joint and periarticular involvement in patients with inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *Frontiers in Medicine*, 9, 919521.
- 194) Koçak Ulucaköy, R., Batıbay, S., Günendi, Z., & Göğüş, F. N. (2022). Prevalence of peripheral spondyloarthritis among patients with ultrasound-confirmed enthesitis: Single-center cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(6), 692-698.
- 195) Kuloğlu, Z., Çetin, H., Özdemir, K., Yüce, A., Ertem, D., Usta, Y., ... & Koçak, G. (2022). Nutritional characteristic of children with inflammatory bowel disease at diagnosis: Data from the pediatric IBD-Mediterranean study group (IBD-MED). *Turkish Archives of Pediatrics*, 57(3), 312–317.
- 196) World Health Organization. (2006). *WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development*. Geneva: WHO.
- 197) Palm, O., Moum, B., Jahnsen, J., Gran, J. T., & Vatn, M. H. (2002). Peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 37(8), 950–955.
- 198) Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatrics*, 169(11), 1053–1060.
- 199) Ossum, A. M., Palm, Ø., Cvancarova, M., et al. (2018). Peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease: A 20-year population-based study

- (the IBSEN study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53(4), 451–457.
- 200) Scarpa, R., D'Arienzo, A., Manguso, F., Oriente, P., & Tirelli, F. (1992). Arthritis in inflammatory bowel disease: Studies on the pathogenetic role of the intestinal inflammation and HLA antigens. *Gut*, 33(4), 559–564.
 - 201) Aparicio, M., Ruiz-Cerulla, A., & Narváez, J. (2016). AB0699 Enthesitis and sacroiliitis prevalence determined by Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(Suppl 2), 1143.
 - 202) Atzeni, F., Defendenti, C., Ditto, M. C., Batticciotto, A., & Sarzi-Puttini, P. (2014). Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(1), 20–23.
 - 202) Sakellariou, G., Schieppatti, A., Scalvini, D., Lusetti, F., Fazzino, E., Biagi, F., & Montecucco, C. (2022). Musculoskeletal Ultrasound to Identify Subclinical Joint and Periarticular Involvement in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *Frontiers in Medicine*, 9, 919521.
 - 203) Akrapovic Olic, I., Vukovic, J., Radic, M., & Sundov, Z. (2024). Enthesitis in IBD patients. *Journal of Clinical Medicine*, 13(15), 4540.
 - 204) Sakellariou, G. T., Anastasilakis, A. D., Arvaniti, C., Katsarou, A., Makris, K., Kaltsas, G., & Garyfallos, A. (2013). Enthesopathy in patients with inflammatory bowel disease: an ultrasonographic study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(10), 1734–1737.
 - 205) Burisch, J., Zhao, M., Ørnbjerg, L. M., Møller, J. M., Attauabi, M., Saboori, S., Seidelin, J. B., & Østergaard, M. (2025). Musculoskeletal Symptoms and Clinical Findings in Bio-naïve Patients with Inflammatory Bowel Disease Prior to Biological Treatment Initiation: A Prospective Cohort Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 70(4), 1234–1245.
 - 206) Di Matteo, A., Di Donato, S., Smerilli, G., Becciolini, A., Camarda, F., Cauli, A., ... & Filippucci, E. (2024). The relationship between ultrasound and

physical examination in the assessment of enthesitis in SpA patients: Results from the DEUS multicentre study. *Arthritis & Rheumatology*.

- 207) Gainullina, G., Abdulganieva, D., Kirillova, E., & Odintsova, A. (2022). Usefulness of clinical and ultrasound indices to assess enthesitis lesions in patients with inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*.
- 208) Karreman, M. C., Luime, J. J., Hazes, J. M. W., & Weel, A. E. A. M. (2016). The prevalence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(5), 631–642.
- 209) Derfalvi, B., Boros, K. K., Szabo, D., Bozsaki, G., Cseh, A., Rudas, G., ... & Veres, G. (2022). Joint involvement, disease activity and quality of life in pediatric Crohn's disease—a cross-sectional study. *Pediatric Rheumatology*, 20(1), 6.
- 210) Giovannini, I., Cabas, N., Marino, M., Tullio, A., Tinazzi, I., Variola, A., ... & Cereser, L. (2025). Arthralgia and Extraintestinal Manifestations in Crohn's Disease Elevate the Risk of IBD-Related Arthritis over Sacroiliitis. *Rheumatology and Therapy*, 12(1), 99-108.
- 211) van Limbergen, J. E., Russell, R. K., Drummond, H. E., Aldhous, M. C., Round, N. K., & McGrogan, P. (2008). Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 135(4), 1114–1122.
- 212) Kim, J. et al. (2024). Extra-intestinal manifestations predict poor prognosis in patients with acute severe ulcerative colitis: A multicenter retrospective study.
- 213) Motamed, F., Kiani, M. A., & Motamed, S. (2022). Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and its relation to disease activity in children: A cross-sectional study. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 15(1), 50–55.

- 214) Batticciotto, A., Zandonella-Callegher, S., D'Agostino, M. A., et al. (2022). Enthesitis in paediatric inflammatory bowel disease: prevalence and characteristics using the Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(3), 553–560.
- 215) Yüksel, İ., Kilincalp, S., & Coşkun, Y. (2020, January). *The influence of concomitant familial Mediterranean fever on Crohn's disease course: Data from an FMF endemic area*. Abstract P733. ECCO Congress.
- 216) Fidler, H., Chowers, Y., & Ackerman, Z. (2005). The Familial Mediterranean Fever (MEFV) Gene as a Modifier of Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 100(2), 338–343.
- 217) Reveille, J. D. (2012). Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(5), 296–304.
- 218) El Maghraoui, A., et al. (2019). *Prevalence of HLA-B27 antigen in Moroccan patients with spondyloarthritis: a multicenter study*. Presented at EULAR 2019.
- 219) Zhang, S., et al. (2016). Usefulness of complete blood count parameters in the diagnosis of Crohn's disease. *Journal of Investigative Medicine*, 64(6), 1026–1031.
- 220) Jukic, A., Bakiri, L., & Wagner, E. F. (2021). Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, 70(10), 1978–1989.
- 221) Ikhtaire, S., Shajib, M. S., & Reinisch, W. (2016). Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, 51(5), 434–446.
- 222) Ayling, R. M., & Kok, K. (2018). Fecal Calprotectin. *Advances in Clinical Chemistry*, 87, 161–190.

9. ÖZET

Bu çalışma, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanılı çocuk hastalarda kas-iskelet sistemi tutulumunun sıklığını değerlendirmeyi ve bu bulguların hastalık aktivite indeksleriyle olan ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışmaya 64 hasta dahil edilmiş olup, 37'sine Crohn hastalığı (CH), 27'sine ise Ülseratif Kolit (ÜK) tanısı konulmuştur. Tüm hastalar klinik takip sürecinde kas-iskelet sistemi semptomları açısından değerlendirilmiş; artralji, fizik muayene bulguları ve ultrasonografi (USG) ile entezit varlığı kaydedilmiştir. Elde edilen bulgular, PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index), PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease), Mayo skoru ve Mayo endoskopik subskorları ile karşılaştırılmıştır.

CH tanılı hastalarda PCDAI'ye göre entezit bulgusu fizik muayene ile en çok remisyon (%20) ve hafif aktivite grubunda (%25) saptanırken, orta-ağır aktivite grubunda entezit fizik muayene ile izlenmemiştir. USG ile entezit remisyon grubunda %20, orta-ağır aktivite grubunda ise %42,9 oranında tespit edilmiştir. SES-CD skorlamasında ise USG ile entezit en fazla ağır aktivite grubunda (%44,4) gözlenmiştir. Fizik muayene bulguları ve USG ile entezit saptanması, PCDAI ve SES-CD skorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p>0,05$).

ÜK tanılı hastalarda PUCAI, Mayo skoru ve Mayo subskoru gruplarına göre yapılan değerlendirmelerde artralji ve entezit varlığı, aktivite skorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bununla birlikte, PUCAI'ye göre ağır aktivite grubunda artralji oranı %30 olarak belirlenmiştir. USG, fizik

muayene ile tespit edilemeyen subklinik entezit bulgularını saptamada daha duyarlı bulunmuştur.

Bu veriler, İBH tanılı çocuklarda kas-iskelet sistemi tutulumunun sık görülebileceğini ancak hastalık aktivite indeksleri ile her zaman doğrudan ilişki göstermeyebileceğini ortaya koymaktadır. USG gibi görüntüleme yöntemleri, özellikle subklinik olgularda entezopatik tutulumun tespit edilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, İBH tanılı çocuk hastalarda eklem bulgularının değerlendirilmesinde multidisipliner yaklaşım ve USG'nin kullanımı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Artralji, Entezit, Ultrasonografi, Spondiloartropati

10. ABSTRACT

This study aimed to evaluate musculoskeletal system involvement among patients newly diagnosed with Inflammatory Bowel Disease (IBD) and undergoing colonoscopy, and to investigate its relationship with disease activity. A total of 72 pediatric patients (37 with Crohn's Disease and 35 with Ulcerative Colitis) were included. Clinical symptoms, physical examination findings, and musculoskeletal ultrasonography (USG) results were recorded. Additionally, correlations between these findings and disease activity indices (PCDAI, PUCAI, SES-CD, MAYO score) were analyzed.

In the Crohn's Disease group, 27% reported arthralgia, with 16.2% showing enthesitis on physical examination and 21.6% on USG. No significant correlation was found between the presence of joint findings and PCDAI or SES-CD scores. However, USG revealed subclinical enthesitis especially in patients with higher endoscopic activity. In the Ulcerative Colitis group, 27% had arthralgia, 8% had positive physical findings, and 12% had enthesitis on USG. No significant relationship was observed between musculoskeletal findings and PUCAI, MAYO, or subscore classifications. However, higher USG positivity was noted in patients with severe endoscopic activity.

In conclusion, musculoskeletal symptoms were present in approximately one-fourth of pediatric IBD patients. No clear correlation was found between joint findings and disease activity indices, although USG showed potential in detecting subclinical enthesitis, especially in patients with high disease activity. These results

support the need for a multidisciplinary approach and suggest that musculoskeletal involvement may occur independently of gastrointestinal activity.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Arthralgia, Enthesitis, Ultrasonography, Spondyloarthropathy

