



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**VEDOLİZUMAB ALAN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALARINDA SPONDİLOARTRİT İLE İLİŞKİLİ KLİNİK
VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SİNAKHANIM HUSEYNZADA

İZMİR- 2021



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**VEDOLİZUMAB ALAN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALARINDA SPONDİLOARTRİT İLE İLİŞKİLİ KLİNİK
VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SİNAKHANIM HUSEYNZADA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. İSMAİL SARI

KABUL VE ONAY

X X X X

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tez hazırlığının her aşamasında yardımcı ve destek olan değerli tez danışman hocam sayın Prof. Dr. İsmail Sarı'ya çok teşekkür ederim.

Vedolizumab tedavisi alan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarının verilerinin temininde ve değerlendirilmesinde katkıları olan Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hale AKPINAR'a, biyolojik ajan tedavi hemşiresi Ayşegül Çınar'a ve diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan ve değerli bilgilerinden faydalanmamı sağlayan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fatih Demirkan olmak üzere birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, bütün bunların yanı sıra kötü anlarımızda bizi baba şefkatiyle sarıp sarmalayan, kendi hayat tecrübesi ile yolumuzu aydınlatan çok değerli hocam Prof. Dr. Oktay Tarhan'a ve tez hazırlığım başta olmak üzere her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her konuda desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Aydan Köken Avşar, Uzm. Dr. Tuba Yüce İnel ve birlikte çalıştığım tüm uzmanlara teşekkür ediyorum. Ayrıca asistanlık hayatımı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük paya sahip ve her koşulda yanımda olan sevgili aileme, özellikle babam Musa Huseynzade, annem Aybaniz Huseynzade'ye ve her zaman düştüğümde elimden tutan, sevgisiyle çevresini tedavi eden, dünyanın en güzel insani özelliklerini bir bünyeye sığdıran canım abime Farhad Huseynzada'ye ve en değerli varlığım, deniz fenerim oğlum Amirhan Şarifov'a çok teşekkür ederim. Son olarak, eğitimim süresince her konuda desteklerini hissettiğim, büyük servetim olan, başta Sema Umut ve Esin Öztürk olmakla birlikte tüm arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

24 Mayıs 2021

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	
ÖNSÖZ.....	
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 SPONDİLOARTRİTLER.....	5
2.1.1 Spondiloartrit ve Ankilozan Spondilitte Sınıflandırma Kriterleri.....	7
2.1.2 Ankilozan Spondilit ve Spondiloartrit Sıklığı.....	10
2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT	12
2.2.1 Epidemiyoloji.....	12
2.2.2 Etyopatogenez.....	12
2.2.3 HLA-B27	13
2.2.4 İmmünolojik Faktörler	14
2.2.5 Muayene bulguları	15
2.2.6 Klinik Bulgular	16
2.2.7 Radyolojik Bulgular	16
2.2.8 Hastalık aktivite değerlendirilmesi	19
2.2.9 Tedavi	20
2.3 Reaktif artrit	22
2.4 Psöriyatik Artrit	23
2.5 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI.....	24
2.5.1 Epidemiyoloji.....	25
2.5.2 Etyoloji ve Patogenez.....	25
2.5.3 Genetik	26
2.5.4 İmmün Cevap.....	26
2.5.5 Sitokin Salgılanması.....	27
2.5.6 Çevresel Faktörler	28

2.5.7 Ayırıcı Tanı	30
2.6 ÜLSERATİF KOLİT	31
2.6.1 Tanım	31
2.6.2 Patoloji	35
2.7 CROHN HASTALIĞI	36
2.7.1 Tanım	36
2.7.2 Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI)	39
2.7.3 Patoloji	41
2.8 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK DIŞI	
BULGULAR.....	42
2.8.1 Ekstraintestinal Komplikasyonlar	42
2.8.2 Ekstraintestinal Bulgular.....	43
2.9 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ (ENTEROPATİK)	
ARTRİTLER	45
2.9.1 Periferik Artrit.....	45
2.9.2 Aksiyel Tutulum.....	45
2.9.3 Ankilozan Spondilit	46
2.9.4 Patogenez	46
2.9.5 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) tedavi.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
KAYNAKLAR	72
EKLER	81
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	81

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Uluslararası Ankilozan Spondilit Çalışma Topluluğu Değerlendirmesi
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
ASH	: Antijen Sunan Hücre
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazma Antikoru
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
CARD	: Kaspaz Aktive Edici Bölge (Caspase Recruitment Domain)
CEACAM1	: Karsinoembriyonik Antijen Hücre Adhezyon Molekülü 1 (Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1)
CH	: Crohn Hastalığı
CHAI	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CLIP	: Sınıf II İlişkili Değişmez Zincir Peptidi (Class 2 Associated Invariant Chain Peptide)
CRP	: C - Reaktif Protein
CTL	: Sitolitik T Lenfosit
EİB	: Ekstraintestinal Bulgular
EN	: Eritema Nodosum
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondilit Çalışma Grubu
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
GALT	: Bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut Associated Lymphoid Tissue)
MAdCAM-1	: Mukozal adresin adhezyon molekülü 1

İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İK	: İndetermine Kolit
KIR	: Katil Hücre Ig Benzeri Reseptörü (Killer-Cell Ig-Like Receptor)
M hücre	: Membranöz Hücre
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MHC	: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MIF	: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Doğal Katil Hücre
NOD	: Nükleotid Bağlanma Oligomerizasyon Bölgesi (Nükleotide Oligomerization Domain)
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PG	: Pyoderma Gangrenozum
PI3K	: Fosfotidil Inozitol 3 Kinaz
PsA	: Psöriatik Artrit
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand)
ReA	: Reaktif Artrit
sIL-2R	: Dolaşan İnterlökin-2 Reseptörü
SpA	: Spondiloartrit
Syk	: Dalak Tirozin Kinaz
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β
Th1	: Tip 1 Yardımcı (Helper) T Hücre
Th2	: Tip 2 Yardımcı (Helper) T Hücre
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit
VDZ	: Vedolizuma

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1.	DEÜTF Romatoloji polikliniğinde takip edilen SpA tanılı hastanın sakroiliak BT görüntüsü.....	17
Şekil 2.	Direkt Grafide Sakroiliak Eklemlerin Değerlendirilmesi	18
Şekil 3.	Direkt Grafide Sakroiliak Eklemlerin Değerlendirilmesi.....	18
Şekil 4.	Direkt Grafide Sakroiliak Eklemlerin Değerlendirilmesi.....	19
Şekil 5.	AS’de egzersiz programı.....	22
Şekil 6.	Kolonoskopide bağırsağın normal görünümü	35
Şekil 7.	Kolonoskopide aktif ülseratif kolit görünümü	36
Şekil 8.	Şiddetli Aktif Crohn hastalığı.....	37
Şekil 9.	Vedolizumab etki mekanizması.....	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ilişkili periferik artrit alt gruplarının klinik özellikleri.....	2
Tablo 2.	İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanısında kullanılan ölçütler.....	7
Tablo 3.	Ankilozan Spondilit için Modifiye New York (1984) Sınıflandırma Kriterleri	7
Tablo 4.	Amor Kriterleri	8
Tablo 5.	Spondilit için Avrupa Spondilit Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri	9
Tablo 6.	Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflandırma kriterleri	9
Tablo 7.	Periferik spondilitler için ASAS sınıflandırma kriterleri	10
Tablo 8.	Sakroiliitin Radyografik Evrelemesi (1966)	16
Tablo 9.	ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri	21
Tablo 10.	PsA tedavisi	24
Tablo 11.	Ülseratif Kolitte Truelove ve Witts Kriterleri	32
Tablo 12.	Ülseratif Kolit “KLİNİK AKTİVİTE İNDEKSİ”(CCAİ)	33
Tablo 13.	Hekimin Genel Değerlendirmesi (PGA).....	33
Tablo 14.	Mayo Skorum Sistemi.....	34
Tablo 15.	Montreal ÜK yaygınlığının sınıflandırması.....	
Tablo 16.	Crohn Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanırken kullanılan parametreler ve ağırlık katsayıları	39
Tablo 17.	Vienna ve Montreal Sınıflandırmalarının karşılaştırılması	40
Tablo 18.	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) ve Hepatobiliyer manifestasyonlar ..	44
Tablo 19.	Advers reaksiyonlar.....	49
Tablo 20.	Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	54
Tablo 21.	Hastaların vedolizumab öncesi medikal tedavileri	55
Tablo 22.	Hastaların son vizit değerlendirilmesindeki güncel tedavileri.....	56
Tablo 23.	Çalışmadaki SpA hastalarının SpA ilişkili bulguları	57
Tablo 24.	Çalışma grubundaki hastalarda SpA ilişkili görüntüleme bulguları	58
Tablo 25.	Çalışmadaki SpA hastalarının sınıflama kriterlerine göre değerlendirilmesi	58
Tablo 26.	Aktif SpA olgularının anti-TNF ve VDZ tedavi seyri esnasında klinik	
	Yanıtları	59
Tablo 27.	Çalışmadaki tüm SpA hastalarının klinik özellikleri	60
Tablo 28.	SpA hastalarının VDZ öncesinde ve VDZ tedavi sırasında hastalık aktivitesi...	62
Tablo 29.	VDZ tedavisi seyrinde SpA ve İBH aktivitesi.....	62
Tablo 30.	SpA bulgusu olan hastaların SpA bulgusu olmayan hastalarla karşılaştırılması...	63
Tablo 31.	Artrit/artralji yakınmalarının VDZ tedavisi ile ilişkisi.....	64
Tablo 32.	VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	65

VEDOLİZUMAB ALAN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA SPONDİLOARTRİT İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Dirençli inflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) Vedolizumab (VDZ) nispeten yeni kullanılmaya başlanmış bir monoklonal antikör olup anti-inflamatuvar etki göstermektedir. VDZ temel olarak barsak mukozasında lenfositlerin integrin ile bağlanmasını engellemekte, gastrointestinal sisteme spesifik (GİS) etki mekanizması sayesinde sistemik immun yanıtları inhibe etmeden gastrointestinal inflamasyonu iyileştirmektedir. Bununla birlikte VDZ’ nin başta spondiloartrit (SpA) olmak üzere çeşitli ekstra-intestinal tutulumlara yönelik etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir.

Amaç: Bu araştırmada VDZ tedavisi kullanan İBH hastalarında VDZ’ nin romatolojik yakınmaların sıklığı ve seyrine olan etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinde CH ve ÜK tanıları ile izlenmekte olup VDZ ile tedavi edilen erişkin İBH hastaları alındı. Bu hastaların romatolojik sorgulamaları yapıldı. Tanı almış SpA hastalarında VDZ’ nin periferik ve aksiyal bulguları üzerine olan etkinliği değerlendirildi. Öte yandan daha evvel romatizmal bulgusu olmayan hastalarda VDZ tedavisi sırasında başta SpA olmak üzere ortaya çıkan romatizmal bulgular not edildi.

Bulgular: Çalışmada 39 İBH hastası (29 CH, 10 ÜK, %48,7 [n=19] erkek [E]) mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması 41,4±15,7 yıl, İBH hastalık süreleri 10,4±7,5 yıldır. 17 (%44) hastada eşlik eden SpA bulgusu vardı ancak bunların 10’ da klinik mevcut olup 7 hasta insidental olarak saptandı. Çalışmadaki SpA hastalarının yedisinde aksiyal semptomlar açısından baskın klinik vardı ve bu hastaların altısı VDZ tedavisi öncesinde klinik olarak aktifti. VDZ tedavisi başladıktan sonra bu aktif hastaların biri inaktif olurken beşi aktif olarak devam etti. Artrit/artralji olan hastaların 14’ünde VDZ tedavi öncesinde de bu bulgular mevcut olup VDZ tedavisi esnasında 11’nde semptomlar devam etti. VDZ tedavi öncesi artrit/artralji yakınması olmayan hastaların üçünde VDZ tedavisi seyrinde artrit/artralji ortaya çıktı. Genel grupta toplam 6 (%15,4, %66,6 E) hasta VDZ tedavisini kesmek durumunda kaldı. Bu hastaların dördü İBH aktivitesinin kontrol altına alınamaması ve ikisi de SpA alevlenmesi nedeniyle tedavilerini bıraktılar.

Sonuç: Çalışmamızda VDZ tedavisinin mevcut eklem ve aksiyal semptomlar üzerine etkili olmadığı, bu tedavi ile paradoksal olarak yeni romatolojik yakınmaların ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte daha geniş hasta serilerinde bu verilerin tekrar edilmesine ihtiyaç vardır.

THE EFFECT OF VEDALIZUMAB ON THE OCCURENCE AND THE CLINICAL COURSE OF SPONDYLOARTHRITIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY

Introduction: Vedolizumab (VDZ) is a novel anti-inflammatory molecule that is currently being used in the treatment of refractory inflammatory bowel disease (IBD). The mode of action is the inhibiting the binding of activated T lymphocytes to the adhesion molecule 1 of intestinal mucosal cells. Due to its local effect, systemic immunosuppression is not expected and this may have a negative effect on the extra-intestinal symptoms of IBD, particularly spondyloarthritis (SpA). Currently there is limited data regarding the effect of VDZ on SpA symptoms.

Objective: We aimed to investigate whether VDZ has an effect on the occurrence of rheumatological symptoms and the clinical course of patients who have SpA.

Methods: 39 adult IBD patients who were followed up in the Dokuz Eylul University Gastroenterology Clinic and treated with VDZ were included in the study. Patients were reviewed in terms of rheumatological manifestations. The occurrence of new musculoskeletal findings during the VDZ treatment were recorded. Patients with a former diagnosis of SpA were evaluated for the activity of axial and peripheral manifestations during the VDZ.

Results: There were 39 IBD patients (29 CD, 10 UC, 48,7% [n=19] male [M]) who had been treated with VDZ. The mean age of the patients was $41,4 \pm 15,7$ years, and the duration of IBD was $10,4 \pm 7,5$ years. A total of 17 (44%) patients had an accompanying SpA findings (mean age $47,08 \pm 15,325$ years and 58,8% E). Seven patient had an axial dominant symptoms and six of them were in active disease state before VDZ. During VDZ, all but one continued to be active. There were 14 patients with arthritis/arthralgias before VDZ and only three had improvement with therapy. On the other hand, there were 3 patients who had new onset arthralgias/arthritis with VDZ. In total 6 patients needed to stop VDZ because of SpA activation (n=2) and uncontrolled IBD (n=4) respectively.

Conclusion: Treatment with VDZ seem no effect on both the occurrence and the course of rheumatological manifestations in IBD patients. Further studies are required to replicate our results.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere mukozal ülserasyon ve doku hasarı ile sonuçlanan kronik, ataklarla seyreden idiopatik bağırsak iltihabı ile karakterize iki hastalığı kapsamaktadır. İBH, esas olarak gastrointestinal sistemi etkilemekle beraber eklemler, göz, cilt, hepatobiliyer sistem, renal, metabolik, hematoloji sistem tutulumları gibi ekstra-intestinal belirti ve bulgularla seyredebilir [1]. Eklem tutulumu, İBH hastalarında en sık görülen ekstra-intestinal bulgudur ve prevalansı %17 ile %39 arasında değişir [1], [2]. İBH ile ilişkili eklem bulguları hem periferik hem de aksiyel eklem tutulumu şeklinde görülür, Assessment in SpondyloArthritis International Society'ye (ASAS) göre periferik SpA (İBH ile ilişkili artrit veya entezit veya daktilit) veya periferik artralji, Aksiyel SpA şeklinde sınıflandırılabilir [3]. Periferik eklem tutulumu İBH'nın sık görülen bir bulgusu olup frekansı %17-20 arasında değişir. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler, başlangıç yaşı 25-45 arasındadır [2]. 1998'te Orchard ve arkadaşları periferik eklem tutulumunu Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt gruba (Tablo1) ayırmıştır. *Tip I pausi/oligoartiküler* (Tablo 1) [4], [5] formda beş veya daha az sayıdaki periferik eklemler tutulur; tutulan bu eklemler daha çok alt ekstremitelerdeki büyük eklemlerdir. Tutulum paterni akut başlangıçlı, asimetrik olup, kendini sınırlayan tarzdadır, İBH aktivitesiyle ve eritema nodosum, piyoderma gangrenosum gibi ekstraintestinal bulgularla da yakın ilişkilidir. *Tip II poliartiküler* (Tablo 1) [4], [5] form beşten daha fazla sayıdaki eklemi etkiler; daha çok üst ekstremiteler ve özellikle metakarpofalangeal eklemlerin tutulumu ile seyreder. Sıklıkla geçici ve gezici tarzdadır, genellikle eklemde kalıcı hasara yol açmaz, kronikleşme eğilimindedir ve nadiren destrüktif olabilir. Artiküler tutulumun seyri bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsızdır [4], [5].

Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ilişkili periferik artrit alt gruplarının klinik özellikleri [4], [5]

Tip I	Tip II
Oligoartiküler	Poliartiküler
Alt ekstremitelerde yük taşıyan eklemler	Üst ekstremitelerdeki küçük eklemler
Akut başlangıçlı, asimetrik	Sıklıkla geçici ve gezici tarzda
Kendinini sınırlayan tarzda	Kronikleşebilir, destrüktif olabilir
İBH aktivitesi ile ilişkili	İBH aktivitesinden bağımsız
Eritema nodosum, piyoderma gangrenozum ile ilişkili	Üveit ile ilişkili

İBH ile ilişkili aksiyel eklem tutulumu CH’de (%5-22) ÜK’den (%2-6) daha sık görülür, başlangıcı ve seyri bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsızdır. Aksiyel eklem tutulumu izole sakroiliit ve ankilozan spondilit olmak üzere iki şekilde görülür. İzole sakroiliit, İBH olan hastaların %32’sinde görülür ve sıklıkla asemptomatiktir. İBH ile ilişkili AS klinik olarak idiopatik AS’ye benzer veya aynıdır ancak cinsiyet farkı göstermez. Genellikle İBH’den önce başlar ve seyri bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsızdır. Bazı kaynaklarda; aksiyel eklem tutulumu ve periferik eklem tutulumunun birlikte görüldüğü olgular *Tip III form* (2) olarak sınıflandırılmıştır.

İBH olan hastalarda (%6-50 oranında) entezit, daktilit gibi eklem dışı kas-iskelet sistem bulguları; miyofasyal ağrı sendromu, fibromiyalji (%10-30) gibi kronik yaygın ağrı ile seyreden durumlar görülebilir.

İBH ile ilişkili artropati patogenezi tam olarak açıklanamamasına rağmen, genetik açıdan yatkın bireylerde bakteriyel bağırsak enfeksiyonlarının eklem inflamasyonuna yol açığının görülmesi önemli bir kanıt olmuştur. Etyolojide suçlanan genetik faktörlerin başında MHC (major histocompatibility complex-büyük doku uygunluk kompleksi) sınıf I moleküllerinden olan HLA-B27 (insan lökosit antijeni) gelmektedir [1], [2]. Özellikle AS’li hastalarda HLA-B27’nin %90’ın üzerinde pozitif olduğu bilinmektedir, buna karşın CH’nda gelişen asemptomatik izole sakroiliitle HLA-B27 arasında güçlü bir ilişkinin olmadığı ve bu oranın sadece %7 olduğu bildirilmiştir. İBH ile ilişkili artropatilerde, HLA-B27 dışındaki diğer HLA genleriyle de bir ilişki saptanmıştır. Tip I periferik eklem tutulumunun HLA DR B10103, HLA B35 ve HLA B24 ile, TİP II periferik artritin ise HLA B4 ile ilişkili olduğu görülmüştür [1], [2], [5].

İBH ve spondiloartritlerle ilişkili bir diğer genetik predispozan ise IL-23 reseptör polimorfizmidir. Yine çalışmalarda 1q13 kromozomunda KIF21B, STAT3, IL-12B,

CDKAL1, LRRK2/MUC19 ve 13q14 kromozomunda ek başka ilişkiler bulunmuştur [1], [2], [6].

Kesin olmamakla birlikte, bazı güncel teoriler genetik açıdan yatkın bireylerde inflame bağırsak mukozasından lenfositlerin ve makrofajların eklemlere beklenmedik migrasyonu ile ilişkili olduğunu açıklamaya çalışır ve bunda bağırsak bakterilerinin önemli rol oynadığını ileri sürer. Ancak bu teori bağırsak ve sinovia inflamasyonunun birlikteliğini ve hangi spesifik bakteriyel antijenlerin inflamasyonu tetiklediğini açıklayamamıştır.

Bir başka teoriye göre lenfositlerin farklı dokulara gidişi çeşitli adezyon molekülleri ve reseptörlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bağırsak için özellikle $\alpha 4b7$, $\alpha Eb7$ ve MadCAM-1 mukozal vasküler reseptörleri üzerinde, intestinal lenfositlerin sinovya bağlanması içinse vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1) üzerinde durulmuştur [7], [8]. LPAM-1 de (Lenfosit Peyerin yama yapışma molekülü 1) integrin $\alpha 4b7$ 'ye bağlanarak kronik bağırsak inflamasyonuna katkı sağlamaktadır [7], [8].

Vedolizumab (VDZ) $\alpha 4b7$ integrine bağlanarak aktive T lenfositleri ve $\alpha 4b7$ ile mukozal adresin adhezyon molekülü 1'in (MAdCAM-1) etkileşimini bloke eden bağırsak seçici anti-inflamatuvar etkiye sahip bir anti-integrin IgG1 monoklonal antikordur [9], [10]. Böylece lökositlerin gastrointestinal mukozaya göçünü ve bu dokularda inflamasyon gelişimini önler. VDZ, en az bir geleneksel tedaviye veya TNF'ye yetersiz yanıt, yanıt kaybı veya intoleransı olan yetişkinlerde indüksiyon ve idame tedavisi olarak orta ile şiddetli derecede aktif ÜK ve CH'nın tedavisi için onaylanmıştır [9], [10]. VDZ'ın bağırsak seçici etki şekli ve böylece tipik olarak seçici olmayan tedavilerle ilişkili immunosupresyona bağlı sistemik yan etkilerin düşük insidansını içerdiğini faz 3 GEMINI 1 ve GEMINI 2 çalışmaları tarafından gösterilmiştir [9], [10]. Her ne kadar GEMINI çalışmaları İBH ilişkili ekstraintestinal belirtileri (EIB) değerlendirmek için yeterli olmasa da GEMINI 2 İBH verilerinin post hoc analizleri üveit, eritema nodosum, artralji semptomlarının çözümlenmesinde VDZ ile potansiyel bir fayda olduğunu göstermiştir. Ayrıca VDZ alan hastaların artrit /artraljide çözüme ulaşma olasılığı %32 daha yüksek ve kötüleşme olasılığı %21 daha düşüktür [9], [10]. GETAID (Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) tarafından yayınlanan yakın tarihli bir çalışmada yazarlar, inflamatuvar artralji/artritli 21 (%44,7) hastanın tam remisyona sahip olduğunu bildirmiştir [11]. Bunun yanı sıra G. Varkas ve arkadaşları; VDZ ile tedavi edilen beş İBH hastasında, bağırsak semptomlarındaki tedavi yanıtından bağımsız olarak, SpA kliniğinin ortaya çıktığını veya alevlendiğini bildirmiştir [12]. VDZ 'ın İBH ile ilişkili SpA üzerindeki etkisi hakkında farklı ön sonuçlar bildirilmiştir. Özetle, bu soruların cevaplanabilmesi için

objektif ölçümler kullanarak, bağırsak hastalık aktivitesi ve inflamatuvar artrit arasındaki ilişkiyi detaylı inceleyecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de; Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen İBH tanılı, VDZ kullanmış veya kullanmakta olan hastalardaki ilaç ilişkili kas-iskelet bulguları ve buna etki eden faktörleri dökümente etmeyi hedefledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 SPONDİLOARTRİTLER

SpA'ler aksiyel tutulumun ön planda olduğu, esas olarak aksiyel ve alt ekstremitelerde büyük eklemlerde asimetrik tutulum ile seyreden artritlerdir. Sinovit ve entesit ile karakterize, spinal ve oligoartiküler tutulumun görüldüğü ve genetik yatkınlığın söz konusu olan bir hastalık grubudur. Bu grupta yer alan hastalıklar klinik, epidemiyolojik ve genetik bir takım ortak özelliklere sahiptir. SpA grubu hastalıkların eklem bulguları dışında, ortak göz, mukoza ve deri bulguları olabilir.

İlk olarak 1970 yılında, Moll ve Right adlı araştırmacılar spondiloartropati kavramını ortaya atmıştır [13]. O yıllarda bu grupta yer alan hastalıkların, doku uygunluk antijenlerinden HLA-B27 ile olan ilişkileri açıklanmış ve SpA kavramı yerleşmiştir

SpA grubuna dahil olan hastalıklar:

1. AS
2. Psöriyatik artrit (PsA)
3. Reaktif artrit (ReA)
4. İBH ile ilişkili artrit (Enteropatik artrit)
5. Belirlenemeyen SpA
6. Juvenil Spondiloartritler

SpA'lerin en sık görülen alt grubu AS'tir. SpA grubu hastalıkların, ortak özellikleri ve ayırıcı tanıda kullanılabilen alt gruplara ait özellikler bulunmaktadır.

Spondiloartritler: Klinik özellikler

- Aksiyel tutulum
- Periferik artrit: Asimetrik, ağırlıklı olarak alt ekstremiteleri tutan
- Tipik patolojik bulgu entezit: Tendon, ligaman, fasya ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma bölgelerinde inflamasyon
- Ortak ekstraartiküler bulgular: Akut anterior üveit, kardiyak tutulum
- Ailesel yatkınlık
- HLA-B27 antijen pozitifliği

Spondiloartritlerin Ortak Özellikleri:

- Bu hastalıkların hepsinde romatoid faktör negatiftir
- Subkutan nodul yokluğu
- Sakroiliit/Spondilit
- İnflamatuvar periferik artrit (sıklıkla asimetrik)
- Eklem dışı bulgular; entezopati, oküler inflamasyon (Konjuktivit, anterior üveit vb), ürogenital veya gastrointestinal infeksiyonlar, deri değişiklikleri (psöriatik deri, tırnak değişiklikleri, eritema nodozum), ağız, intestinal ve ürogenital ülserasyonlar, tromboflebit, piyoderma gangrenozum
- Ailesel yatkınlık

Ortak özellikler dışında, SpA'lara daha az eşlik eden ve SpA'ları diğer romatolojik hastalıklardan ayırmaya yarayan bazı özellikler şunlardır:

Diğer romatolojik hastalıklardan ayırıcı özellikler:

- Raynoud fenomeni yokluğu
- Keratokonjunktivitis sikka bulunmaması
- Aortit varlığı
- Akciğerde apikal fibrozis varlığı

AS'in en erken ve en tipik belirtisi, sakroiliyak eklemlerde başlar ve hastalar yer değiştiren gluteal ağrıdan yakınır. Aynı zamanda kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir [14]. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrıları artar; zaman zaman gece uykudan uyandırır. Sabahları uzun süren bel-sırt tutukluğu görülür. Hareket ile rahatlama sağlanabilir, ağrı azalır. NSAİİ'lere dramatik yanıt alınması tanıda yardımcı önemli bir özelliktir.

İnflamatuvar bel/sırt ağrısının özellikleri [3]

- 40 yaşından önce başlaması
- Sinsi başlangıç
- En az 3 aydır bel ağrısının varlığı
- Sabahları ve uzun istirahat sonrası bel ağrısı ve tutukluğunda artış
- Egzersiz ile ağrı ve tutuklukta gerileme

Bu beş kriterden dördünün varlığında inflamatuvar bel ağrısı tanısı konulur.

Tablo 2: İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanısında kullanılan Ölçütler [15]

Calin Kriterleri*	Berlin Kriterleri**	ASAS kriterleri***
Başlama yaşı <40	Sabah sertliği >30 dk	Başlama yaşı <40
3 aydan uzun süre	Egzersiz ile düzelme	Sinsi başlangıç
	İstirahatle düzelme	
Sinsi başlangıç	Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma	Gece ağrısı (kalkmakla düzelme)
Sabah tutukluğu	Gezici gluteal ağrı	Egzersizle düzelme
Egzersizle iyileşme		İstirahatle düzelme
*4/5 kriter gerekir	**2/4 kriter gerekir	***4/5 kriter gerekir

2.1.1 Spondiloartrit ve Ankilozan Spondilitte Sınıflandırma Kriterleri

Yaygın olarak kullanılan sınıflandırma kriterleri olarak "Modifiye New York Kriterleri" dir (Tablo 3) [16]. Ancak, bu kriterlerin özgüllüğü yüksek olmakla birlikte yetersiz kaldıkları noktalar vardır; tanı için radyolojik sakroiliit varlığı mutlak olduğundan, radyolojik sakroiliitin gelişmediği erken dönemdeki hastaların tanısı atlanabilmektedir.

Tablo 3. Ankilozan Spondilit için Modifiye New York (1984) Sınıflandırma Kriterleri (12)

A. Klinik Kriterler:	B. Radyolojik Kriterler:
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu	1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık	2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması	
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve bir klinik kriter	
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter	

Erken dönemde sakroiliitin gelişmediği hastalarda, ASAS (Uluslararası Ankilozan Spondilit Çalışma Topluluğu Değerlendirmesi) tanı kriterleri kullanılmaktadır [3]. ASAS kriterleri, aksiyel ve periferik artrit için 2 ayrı sınıflandırma kriteri içermektedir (Tablo 6-7). Sadece AS değil, tüm SpA'leri kapsayan sınıflandırma kriterlerinin kullanımı, AS dışındaki olguların da tanı almaları için önem kazanmıştır. Bu amaçla, “Amor” (Tablo 4) [17] ve SpA için Avrupa Spondilit Çalışma Grubu (ESSG) (Tablo 5) [18] kriterleri çalışmalarda kullanılmaktadır.

Tablo 4. Amor kriterleri [16]

Spondiloartrit tanısı için skora (≥6/23 puan)	
Klinik semptomlar veya öykü	Skor
Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı (yer değiştiren)	1
El ve ayak parmaklarında daktilit	2
Topuk ağrısı veya entezopati	2
İrit	2
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit	1
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare	1
Psöriazis, balanit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı	2
Radyoloji:	
Sakroiliit (bilateral evre ≥2 veya unilateral evre ≥3)	3
Genetik zemin	
HLA-B27 pozitifliği veya ankilozan spondilit, reiter sendromu, üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
Tedaviye yanıt	
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara 48 saat içinde iyi yanıt vermesi veya ilaç kesildikten 48 saat sonra tekrarlama	2

Tablo 5. Spondiloartrit için Avrupa Spondilit Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

İnflamatuvar omurga ağrısı
<u>VEYA</u>
Sinovit (Daha çok alt ekstremitelerde veya asimetrik artrit)
<u>VE</u>
Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası
- Pozitif aile öyküsü - Psöriazis - İnflamatuvar bağırsak hastalığı - Yer değiştiren gluteal ağrı - Entezit - Akut diyare veya üretrit veya servisit - Radyografik sakroiliit

Tablo 6. Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflandırma kriterleri [3]

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda		
Görüntülemelerde Sakroiliit* + ≥ 1 SpA bulgusu**	veya	HLA B27 + ≥ 2 SpA bulgusu Görüntülemelerde Sakroiliit*
*Görüntülemelerde sakroiliit -MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir -Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit		**SpA bulguları • İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit(topuk) • Üveit • Daktilit • Psöriazis • Crohn/ÜK • NSAİİ iyi yanıt • SpA için aile öyküsü • HLA-B27 • Artmış CRP

ASAS- Assessment of Spondyloarthritis International Society) aksiyel Spondilit (akSpA) ve periferik Spondilit (pSpA)

sınıflandırma kriterleri (Tablo 5,6) [3]

NSAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuarlar; HLA: İnsan lökosit antijeni; CRP: C-reaktif protein; IBP: İltihaplı sırt ağrısı [3], [18]

Tablo 7. Periferik spondiloartritler için ASAS sınıflandırma kriterleri [3]

Artrit veya entezit veya daktilit		
≥ 1 SpA bulgusu • Üveit • Psöriazis • Crohn veya kolit • Öncül enfeksiyon • HLA-B27 • Görüntülemelerde sakroiliit	veya	≥ 2 diğer SpA bulguları ■ Artrit ■ Entezit ■ Daktilit ■ İnflamatuvar bel ağrısı ■ SpA için aile öyküsü

2.1.1 Ankilozan Spondilit ve Spondiloartrit Sıklığı

SpA sıklığı, coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir. Yapılan prevelans çalışmalarının sonuçları; çalışma yöntemi, kullanılan sınıflandırma kriterleri, daha da önemlisi genetik ve coğrafi farklılıklara göre değişmektedir. Bir çalışmada beyaz ırktaki SpA prevelansı %1,9 olarak bildirilmiştir [19]. Beyaz ırkta AS prevelansı, HLA-B27 pozitifliği daha sık olan toplumlarda sıklığı artmakla birlikte %0,15-1,8 arasındadır [20]. SpA sıklığı Japonya’da %0,01 saptanmıştır [21], HLA-B27 sıklığı %25-40 arasında saptanan Eskimolar’da ise SpA sıklığı %2,5 olarak bildirilmiştir [22]. Amerika Birleşik Devletleri’nde HLA-B27 pozitifliği %6,1; SpA sıklığı %1,4; AS sıklığı %0,55 saptanmıştır [15].

Türklerde AS ve SpA sıklığını araştıran kapsamlı çalışma sayısı fazla değildir. Balçova-Narlıdere bölgesinde yapılan toplum çalışmasında, Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet standardizasyonu yapılarak bulunan SpA sıklığı %1,05 ve AS sıklığı %0,49 olarak bildirilmiştir [23]. Askerler arasında yapılan 1436 erkeğin tarandığı bir çalışmada, AS sıklığı %0,14 bulunmuştur [24]. Edirne’nin Havsa ilçesinde yürütülen, Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet standardizasyonu yapılan bir toplum çalışmasında AS sıklığı %0,12 saptanmıştır [25].

AS’li hastaların cinsiyet ayrımında, belirgin bir erkek üstünlüğü gözlenmektedir. Özellikle ilk çalışmalarda bildirilen, 10-20/1 şeklindeki erkek/kadın oranı kuşkuyla karşılanmaktadır. Bu durum; öncelikle bel ağrısı nedeniyle başvuran kadınların, AS

düşünülerek hastaneye yönlendirilme olasılığının, erkeklere göre daha düşük olması nedeniyle, kadınlarda hastalığın saptanmasının daha zor olması ile ilişkilendirilmiştir [26]. Ayrıca çalışmaların çoğu, askeri hastane kayıtlarından gelmektedir. Toplum taramaları ile, AS'in kadınlarda daha seyrek bir hastalık olmadığı saptanmıştır. Yeni çalışmalarda, AS için erkek/kadın oranının 2-3/1 olarak bildirilmektedir [27].

Türkiye'de yapılan bir çalışmada SpA kadınlarda (erkek/kadın oranı 0.7), AS ise erkeklerde (erkek/kadın oranı 1.2/1) daha sık olarak saptanmıştır [23].

Hastalık paterni cinsiyete göre değişiklik göstermekte, bu durum da AS'in kadınlarda daha zor tanınmasına neden olabilmektedir. Her iki cinsiyette hastalık başlama yaşında fark saptanmamıştır. Ancak, kadınların tanı almalarında gecikme olduğu saptanmıştır [28]. Kadınlarda hastalığın daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir [23]. Radyolojik değerlendirmede sakroiliitin kadınlarda daha sık, "bambu omurga" görünümünün ise erkeklerde daha sık olduğu bulunmuştur [29].

2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT

AS; sinsi başlangıçlı, özellikle aksiyel iskeleti (omurga ve sakroiliak eklemler) tutan, ankiloza yol açabilen, ayrıca periferik eklemleri tutan, eklem dışı bulgularla seyreden, kronik, progresif bir hastalıktır [30]. SpA'ların prototipidir. Romatoid artritten sonra en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır.

2.2.1 Epidemiyoloji

Genel toplumda AS sıklığı %0,5 olarak bildirilmiştir [31]. AS görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir. HLA-B27 sıklığının fazla olduğu beyaz ırkta AS sıklığı da daha fazladır [32]. AS'de erkek/kadın =2-3/1. Kadınlarda AS daha hafif formda seyretmektedir.

AS'li hastaların %90'ında HLA-B27 pozitif saptanmıştır, HLA-B27 pozitif olan hastaların ise %2'sinde AS saptanmıştır [33].

AS başlangıç yaşı 26 civarındadır. Bin seksen hasta ile yapılan bir çalışmada; ortalama başlangıç yaşı, HLA-B27 pozitif olan hastalarda 24,8; HLA-B27 negatif olan hastalarda 27,7 olarak bildirilmiştir. 40 yaşından sonra tanı alan hastalar arasında, HLA-B27 (+) olanlarda %5, HLA-B27 (-) olanlarda %13 olarak saptanmıştır [31]. HLA-B27 (+) AS'li hastaların, birinci derece akrabalarında AS görülme oranı %10-30 arasındadır [34]. HLA-B27 (+) olan tek yumurta ikizlerinden diğerinde hastalık görülme oranı %65'tir [35].

2.2.2 Etyopatogenezi

AS, henüz etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Etyopatogenezi olarak, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, AS etyolojisinde genetik rolün %97 olduğu bildirilmiştir [36]. AS etyopatogenezi; genetik açıdan yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin etkisiyle, immünolojik mekanizmalar aracılığıyla hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. AS ile HLA-B27 arasındaki güçlü bir ilişki vardır [37].

Ankilozan spondilit etyolojisinde tetikleyici mikroorganizma tespit edilememiştir. Ancak, ReA ve İBH ile ilişkili artritle benzer özelliklerinden dolayı enterik bakterilerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. AS etyopatogenezi mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündüren bulgulardan birisi de, AS'li hastaların sakroiliak eklemlerden yapılan biyopsilerde artmış makrofaj ve T hücreleri saptanmasıdır. Biyopsilerde erken dönem hastalıkta TNF- α , IL-1 (İnterlökin-1) ve IL-6 (İnterlökin-6) seviyelerinde artış gözlenmiştir [38]. Geç dönem hastalıkta, biyopsilerde TGF- β (doku büyüme faktörü- β)

düzeylerinde artış gözlenmiştir [39].

AS sürecinde etkilenen eklem ve ilişkili yapılar; sinoviyal eklemler (sakroiliak eklemler, apofizer eklemler), kartilajinöz eklemler (manibrosteral eklem, intervertebral diskler, simfizis pubis), ligamanlar, ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis) ve eklem kapsülleridir. AS'te eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz ve son olarak kemikleşme ve kemik köprüler oluşur. En erken ve tipik etkilenen eklemler sakroiliak eklemlerdir [40]. Entezis noktaları ile, ligamanlarda oluşan inflamasyon entezit veya entezopati olarak isimlendirilir. Entezit sonucu kemik erozyonları ve bunu takiben yeni kemik oluşumu gözlenir [41]. Yeni kemik oluşumunda TGF- β 'nın etkili olduğu düşünülmektedir [31], [33]. Vertebra tutulumu, genelde sakroiliak eklem tutulumundan sonra lumbal bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerler. Aksiyel tutulumda apofizer, diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler ve paravertebral ligamanlar etkilenir. Annulus fibrozis ve çevresindeki ligamanların tutulumu sonucu, kemikleşme süreci ile sindesmofitler oluşur. Sindesmofitler, AS'e özgüdür. Vertebral kolonun tam olarak füzyonu ile, AS'e özgü olan 'bambu kamışı' görüntüsü ortaya çıkar. Etkilenen periferik eklemlerde de kemik köprüler görülebilir.

2.2.3 HLA-B27

HLA-B27, 6'ncı kromozomun kısa kolu üzerindeki MHC gen bölgesinde bulunan B lokusu tarafından kodlanır. AS ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır. En çok görülen alt tipleri HLA-B*2705, 02, 04 ve 07'dir [42]. Alt tipler arasındaki farklılık, ağır zincirlerdeki aminoasit değişikliklerinden kaynaklanır. HLA-B27 T hücrelerine, antijenik peptidleri sunan hücre yüzey reseptörüdür. HLA-B27'nin görevi; hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β_2 - mikroglobulin ile birlikte üç moleküllü bir bileşik oluşturarak, sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. Sitotoksik T lenfositler olan, CD8+ T hücreler üzerindeki HLA-B27 spesifik reseptörler, antijenik peptidleri tanır ve sitotoksik T hücre aracılı immün yanıtı yol açar [42].

HLA-B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili varsayımlar içinde en güçlüsü; eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin, HLA-B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, konağın kendi dokularına karşı antikor üretmeye başlamasına neden olmasıdır. Diğer bir deyişle "otoimmünite"dir. B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin artritogenik olması olasıdır. HLA-B27 pozitif birey, artrite sebep olan bir patojen ile enfekte

olursa, eklem içinde HLA-B27'ye özgün, CTL (sitolitik T lenfosit) aracılı otoimmün yanıt başlatılabilir [43].

Başka bir varsayım da, B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak, hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin NFkB (Nükleer Faktör Kappa B) aktivasyonuna ve IL-23'ün fazla üretimine sebep olduğudur. IL-23'ün sentezinin artması, IL-17 üreten yardımcı T hücrelerin (Th) aktivasyonuna yol açar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak artrite yol açar [44].

Diğer bir hipotez ise, B27'nin β 2- mikroglobulin olmadığı durumda antijen sunmasıdır. Bu antijen sunumunun artrite yatkınlık sağlayabileceği gösterilmiştir[45].

HLA-B27 pozitifliği coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık gösterir. Eskimolarda %40, Kuzey Avrupa ülkelerinde %15-25, Amerika'da %6,1 oranında HLA-B27 pozitifliği görülürken, Japonya'da %1, Arap ülkelerinde %2-5 oranında HLA-B27 pozitifliği görülür [26].

HLA-B27, AS ve SpA'ler arasında ilişki saptanmıştır. Ancak, HLA-B27 pozitifliği İBH'da artmış saptanmamıştır. Norveç'te yapılan bir çalışmada; HLA-B27 pozitifliğinin sıklığı, İBH'lı hastalarda %13, sağlıklı toplumdada %10, AS'li hastalarda %73 saptanmıştır [14].

HLA-B27 pozitifliği AS'li hastalarda %90, ReA'li hastalarda %30-70, belirlenemeyen SpA'lerde %70, akut anterior üveitte %50 oranında saptanmıştır [42].

2.2.4 İmmünolojik Faktörler

AS etyopatogenezi net olarak aydınlatılamadığı için, immünolojik yanıtta rol oynayan moleküllerle birçok araştırma yapılmaktadır. AS etyopatogenezinde CD8+ T hücreler, doğal katil hücreler (NK), sitokinler, kemokin reseptörleri, matriks metalloproteinazlar, ısı şoku proteinleri, membran glukokortikoid reseptörleri, oksidatif stres, RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand- Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B) gibi birçok immünolojik faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.

AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde inflamatuvar lezyonların içinde ve çevresinde; IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β düzeylerinde artış saptanmıştır [31]. AS'li hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; IL-6, TNF- α , sIL- 2R (dolaşan IL-2 reseptörü) düzeyleri, AS'li hastaların serumlarında yüksek, IL-1 β seviyeleri ise kontroller ile AS hastalarında benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada, bu sitokinlerin serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmıştır [46]. Periferik artriti olan AS hastalarında

IL-6 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve hastalık aktivitesi ile paralel olduğu bildirilmiştir [47]. Sakroiliak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, TNF- α mRNA (mesajcı ribonükleik asit)'sı bulunmuş, IL-1 β mRNA'sı bulunmamıştır [38]. Yüksek hastalık aktivite skorları olan AS'li hastalarda, TNF- α ve IL-1 β salınımının arttığı gösterilmiştir [48]. Başka bir çalışmada, AS'li hastaların etkilenen faset eklemlerinde, proinflatuvar sitokinlerin sentezini indükleyen sitokin IL-17 seviyelerinde artış saptanmıştır [49]. Yine, proinflatuvar sitokinlerden biri olan IL-8 seviyeleri, SpA'lerde hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur [50]. Ancak IL-8 seviyeleri ile AS hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yoktur.

NK hücreleri viral antijenlere karşı yanıtta rol oynayan hücrelerdir. NK hücreler, enfekte veya transforme hücreleri ya doğrudan öldürerek ya da IFN- γ (interferon-gamma) gibi immünmodülatuar sitokinleri salgılayarak ortadan kaldırır. Otoimmün hastalıklar ile NK hücreleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir [51]. Bu hücreler CD56 pozitif ve yüzeylerinde CD3 bulunmaz. NK hücrelerinin öldürme aktivitesi, inhibe ve aktive edici reseptörlerle kontrol altında tutulmaktadır. NK inhibitör reseptörler (Killer Ig-like receptor (KIR)) olarak adlandırılır. KIR, sıklıkla Sınıf I MHC moleküllerini tanır [52]. AS'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre NK hücre sayısında anlamlı artış saptanmıştır [53]. NK inhibitör reseptör olan CEACAM1' in (Carcinoembryonic antigen-related Cell adhesion Molecule 1- Karsinoembriyonik Antijen Hücre adhezyon Molekülü 1), AS'lerden alınan NK hücrelerinde çok yüksek miktarda eksprese olduğu gözlenmiştir. CEACAM1 ve NK hücrelerinin AS patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür [53].

2.2.5 Muayene bulguları

- Spinal mobilitede kısıtlanma: Öne fleksiyon (Schober), ekstansiyon, lateral fleksiyon
- Sakroiliak hassasiyet: Mennel testi vb.
- Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma
- Postür bozukluğu: Lomber lordozda düzleşme, torakal kifoz, boyun öne protrüde, futbol topu karın, gövdede fleksiyon deformitesi
- Entezislerde hassasiyet: Spinal süreçler, kalkaneus, kostosternal / manubriosternal eklemler
- Kalça tutulumu: hareketle ağrı, kısıtlılık
- Periferik artrit bulguları

2.2.6 Klinik Bulgular

Hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir. Hastaların genellikle ilk yakınmaları alt lomber veya gluteal bölgede hissedilen künt ağrı ve rahatsızlık hissidir. Ağrı genellikle gece artar, uykudan uyandırabilir. Bel ve sırt bölgesinde uzun süren sabah tutukluğu belirgindir. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrıları artar. Hareket ile rahatlama sağlanabilir, ağrı azalır. NSAİİ tedavisine hızlı yanıt alınması tanıda yardımcı olabilir.

AS'in klinik bulguları eklem bulguları ve eklem dışı bulgularla ilişkili olabilir.

- sakroiliit ve spondilit, omuz ve kalça gibi kök eklemlerin artriti, periferik eklemlerde asimetrik artrit, entezit, spondilodiskit ve osteoporozdur.
- **İskelet sistemi dışındaki bulguları**; akut anterior üveit, kardiyovasküler tutulum, akciğer tutulumu, kauda equina sendromu, enterik mukozal lezyonlar ve amiloidozdur. Akut anterior üveit, AS'in en sık görülen eklem dışı bulgusudur.

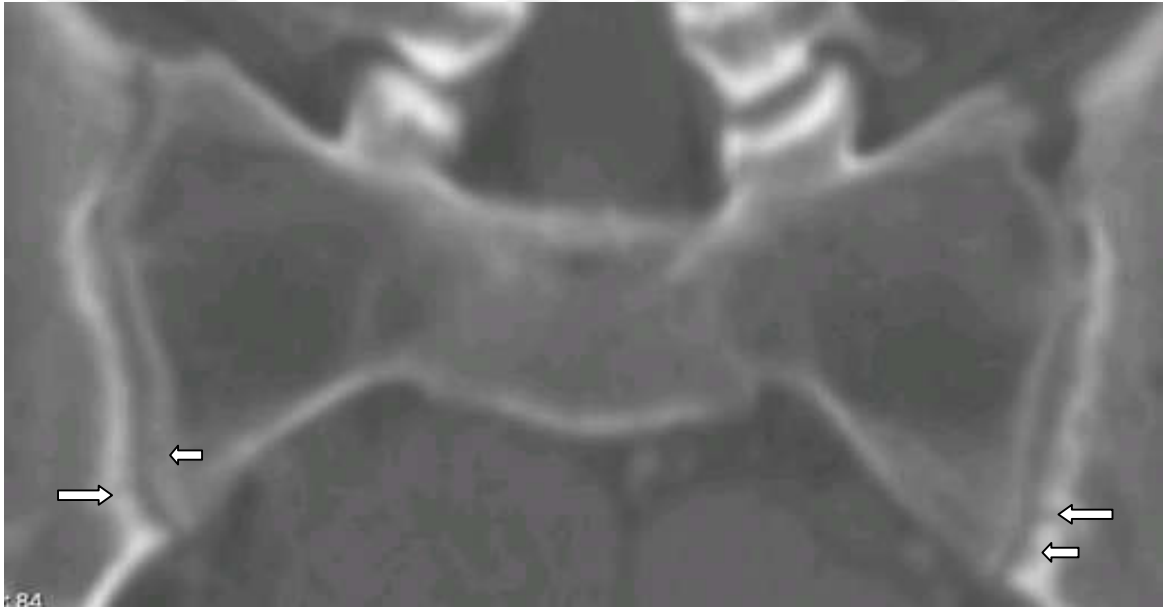
2.2.7 Radyolojik Bulgular

AS'in tipik radyolojik bulguları vertebralar ve sakroiliak eklemlerde görülür. Sakroiliit genellikle iki taraflı olarak eklem sinoviyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmından başlar. Erken dönemde eklem yüzlerinin netliğini yitirmesi (1. derece), ardından eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklem iki yüzeyinde skleroz; hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma, son dönemde de eklem aralığının kapanması ve ankiloz (4. derece) görülür (Tablo 8). AS'in erken evresinde radyolojik bulgular görülemeyebilir [54].

Tablo 8. Sakroiliitin Radyografik Evrelemesi (1966)

Derece	
0	Sakroiliak eklemler normal görünümde
1	Kuşkulu, özgül olmayan değişiklikler
2	Minimal sakroiliit, eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme
3	Orta derecede sakroiliit, eklem her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
4	Ankiloz, eklemde tam füzyon

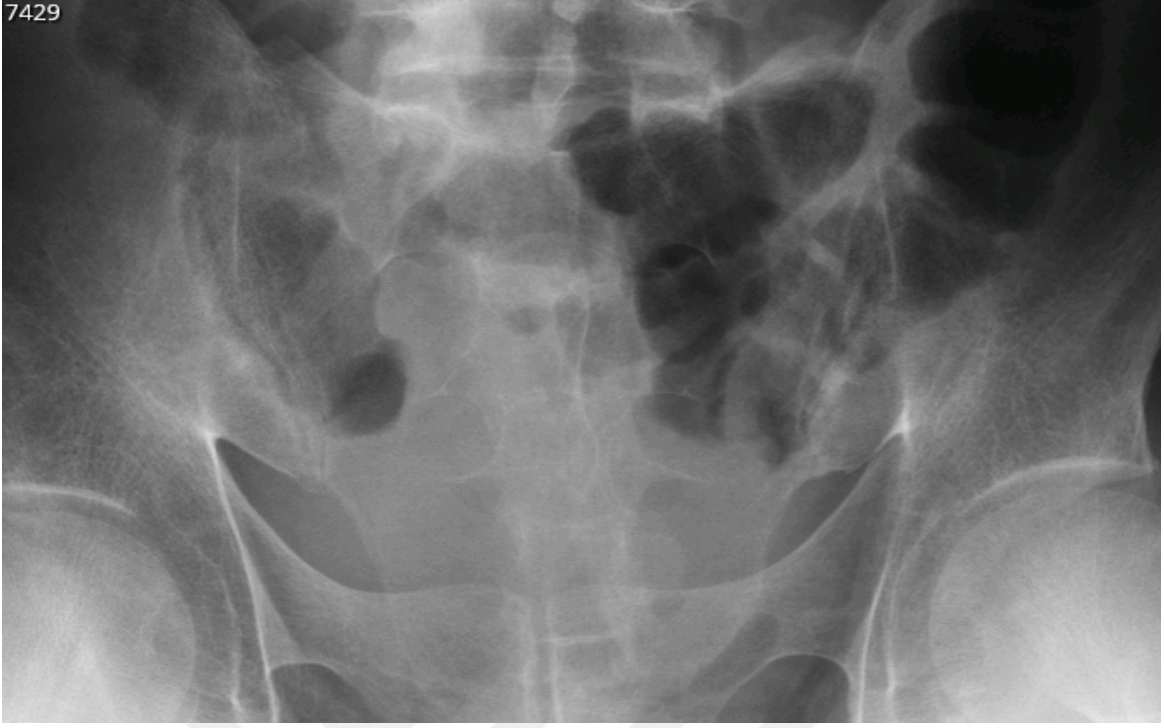
AS'in tipik bulgularından biri olan entezitin radyolojik bulgusu ligaman ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları ve saçaklanmadır [55]. Normalde vertebranın konkav olan yüzeyinde oluşan kemik erozyonu ve bunun kemikleşme ile iyileşmesi sonucu "kare vertebra" oluşur. Ardından, ligamanlar boyunca ilerleyen kemikleşme, vertebralar arası ince kemik köprüler oluşturur. Bu kemik köprülere sindesmofit adı verilir. Aşağıdan yukarıya ilerlerler. Bunlar sırt-boyun ağrısı, sabah tutukluğu ve kompresyon testlerinin pozitif olması gibi hastalığın potansiyel belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ön-arka torakolomber grafilerde, apofizer eklemlerde ankiloz ve sindesmofitlerin oluşumu sonucu, 'bambu kamışı' görüntüsü saptanır [55].



Şekil 1: DEÜTF Romatoloji polikliniğinde takip edilen SpA tanılı hastanın sakroiliak BT görüntüsü (bilateral sakroiliit, erozyon)

Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.

7429



Şekil 2. Direkt Grafide Sakroiliak Eklemlerin Değerlendirilmesi (Modifiye NewYork kriterlerine göre sağ evre 1, sol evre 2 olarak skorlandı).
Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.



Şekil 3: Direkt Grafide Sakroiliak Eklemlerin Değerlendirilmesi (Modifiye NewYork kriterlerine göre sağ evre 3, sol evre 3 olarak skorlandı)
Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.



Şekil 4. Direkt Grafide Sakroiliak Eklemlerin Değerlendirilmesi (Modifiye NewYork kriterlerine bilateral evre 4 olarak skorlandı)
Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.

2.2.8 Hastalık aktivite değerlendirilmesi

AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesi takip, tedavi planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Bunun için en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksi, 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi' (BASDAİ)' dir. Gözlemciler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak ve standart bir değerlendirme sağlayabilmek için BASDAİ geliştirilmiştir [56], [57]. Hastanın son bir haftalık genel durumu, yorgunluk hissi, aksiyel ve periferik eklem ağrılarının şiddetini, eklem şişliği ve hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddetini ve süresini değerlendiren altı sorudan oluşur. BASDAİ skorunu hesaplamak için ilk dört sorunun toplamı ile beş ve altıncı soruların ortalaması toplanır, bulunan sayı beşe bölünerek skor hesaplanır. Skorun $>4,1$ 'in üzerinde olması halinde hastalık, aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Hastaların son bir haftadaki fonksiyonel değerlendirilmesi için 'Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi' (BASFI) kullanılır. BASFI'de hastanın anatomisine bağlı aktiviteler ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 10 soru mevcuttur. Hastanın her bir aktiviteyi, zorluk derecesine göre, 0-10 puan arasında puanlandırması istenir. Toplam puan

hesaplanır ve 10'a bölünerek BASFI skoru hesaplanır [58].

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), spinal mobilitiyi ve kalça mobilitelerini değerlendiren bir indekstir. Servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, modifiye Schober, lumbar lateral fleksiyon, intermalleolar mesafenin yer aldığı beş klinik ölçümü içerir. Ölçülen bu beş parametrenin skorları toplanıp, beşe bölünerek 0-10 arası bir skor elde edilir. BASMI skorunun yüksek olması, hareket kısıtlılığının fazla olduğuna işaret eder [59].

ASDAS (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru) skoru; bel ağrısı, hastanın genel durumu, periferik ağrı veya şişlik olup olmaması, sabah tutukluğunun süresi ve CRP (C-reaktif protein) değerinin belli katsayılarla çarpılarak hesaplanmasıyla bulunur. CRP değeri olmadığı zaman, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kullanılabilir. Skor <1.3 ise inaktif hastalık, 1.3-2.1 arasındaysa orta şiddetli hastalık, 2.1-3.5 arasındaysa şiddetli hastalık, >3.5 ise çok şiddetli hastalık göstergesidir [3].

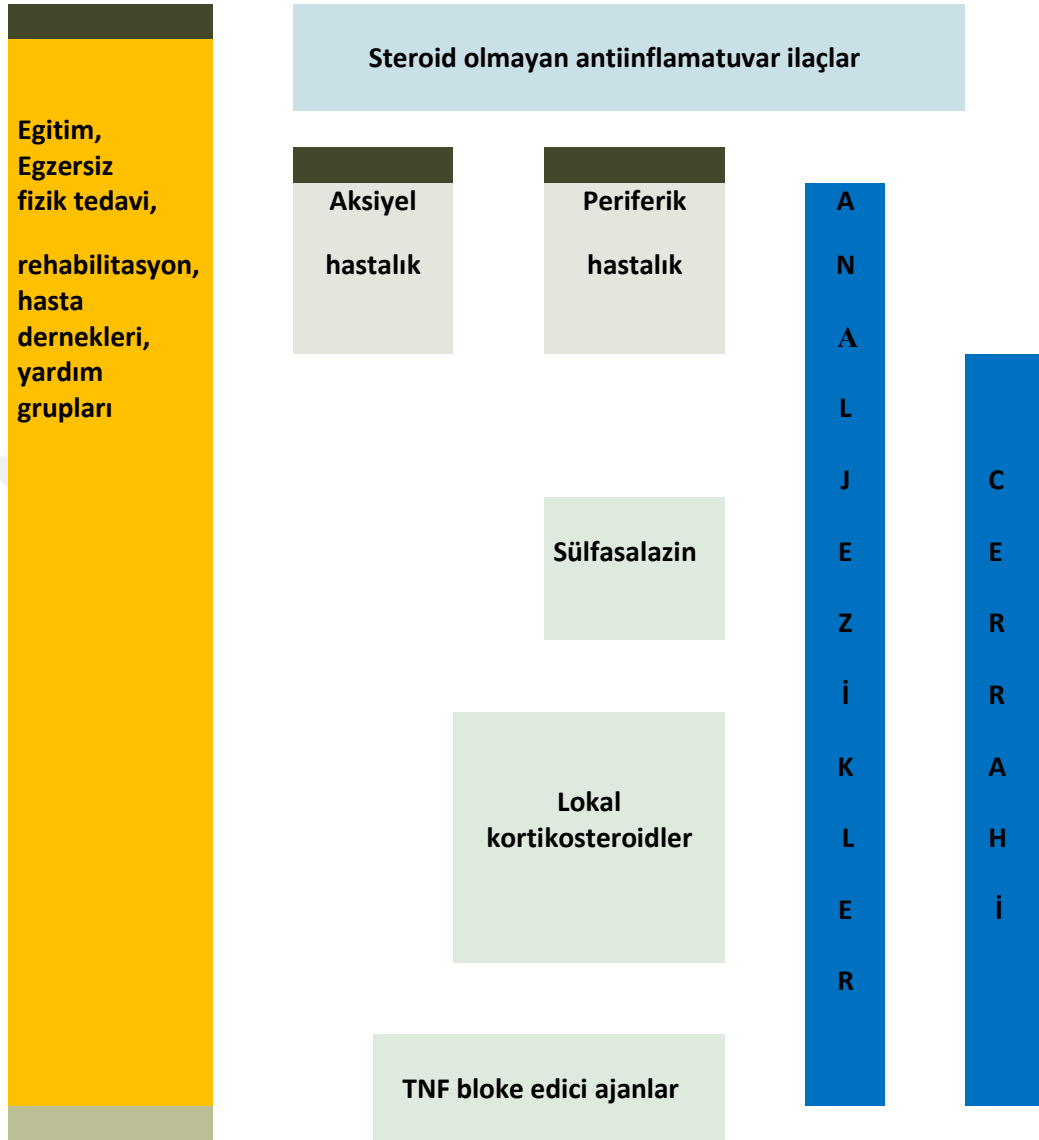
2.2.9 Tedavi

Henüz radikal tedavi yöntemi bulunmamasının yanı sıra, tedavi ağırlıklı olarak ağrı ve tutukluğu kontrol etme yönünde planlanır. Hasta eğitimi tedavinin ilk aşamasıdır ve eklemlerin korunmasına yönelik agresif yaklaşımlar yapılmalıdır, böylece fonksiyonel bozukluklar önlenir ya da geciktirilir, immobilitenin progresyonu ve eklem deformitelerinin oluşması minimale indirgenir.

Ankilozan Spondilitte Farmakolojik tedavi

- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar: İndometazin, diklofenak sodyum, naproksen vb
- Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar: Sülfasalazin, metotreksat
- TNF-alfa blokörleri: Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol (spinal ve periferik tutulumda etkili)
- IL-17 inhibitörleri: Secukinumab, İxekizumab
- Kortikosteroidler: Lokal sakroiliak, periferik eklem, entezitlere uygulama (Sistemik uzun süreli kullanım yeri yok, refrakter hastalarda kısa süreli yüksek doz etkin bulunmuş)

Tablo 9. ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri



AS'de fizik tedavi ve rehabilitasyon

- Postürü ve mobilitayı sağlamaya, deformiteyi önlemeye yönelik hastanın eğitimi ve düzenli egzersiz programı
- Günlük yaşamındaki düzenlemeler: Ev ve iş ortamının modifikasyonu
- Günlük egzersiz programı: Omurga, kalçalar ve omuzlara yönelik EHA egzersizleri, sırt-bel, karın kaslarını güçlendirme egzersizleri, postür egzersizleri
- Düzenli spor aktiviteleri
- Ağır fiziksel aktiviteden kaçınılması
- Fizik tedavi uygulamaları

Şekil 5: AS’de günlük egzersiz programı



2.3 Reaktif artrit

Genellikle enfeksiyondan 1-4 hafta sonra gelişen, alt ekstremitelerde (ayak bileği, dizler) asimetrik şekilde tutulum yapan artritlerdir. Üveit ve üretrit de birlikte görüldüğü reaktif artrite Reiter sendromu denir. Reaktif artrit birkaç haftadan 6 aya kadar devam edebilir. Yüzde 15 ila 60 oranında hastalık tekrarlayıcıdır nadiren tek artrit atağı şeklinde görülür. Daha çok diz, ayak bileği ve ayak eklemlerinde asimetrik ve oligoartikuler tutulum tipiktir. Aşıl tendonu ve plantar fascia, ayak bileği ve eklemlerin çevresindeki ligamanlarda inflamasyon olur, %50 oranda sakroiliit görülebilir [60]. Parmaklar özellikle ayak baş parmağı şişerek “sosis parmak” görünümü kazanır. Sosis parmak Reiter sendromu ve psöriatik artrit için tipik bulgudur.

- **Genitoüriner sistem:** Üretrit, dizüri, piyüri, peniste meatus çevresi eritemi ve ödem, hemorrajik sistit, prostatit, kadınlarda reaktif salpenjit, asemptomatik servisit, vulvovajinit
- **Deri:** Sirsinat balanit (glans penis ve üretra meatusunda küçük, yüzeysel ağrısız ülserler), keratoderma blenorajika (hiperkeratotik cilt lezyonu), ağrısız oral ülserler, %10-20 oranda eritema nodozum (Yersinya enfeksiyonu sonrası gelişen artritte)
- **Göz:** konjunktivit, steril mukopürülan göz akıntısı, akut anterior üveit
- **Kalp:** kalp ileti bozukluğu, aort yetmezliği

Tedavi

ReA tedavisinde NSAİİ'ler çok sık kullanılır ve yanıt oldukça iyidir. Steroidler, inflamatuvar semptomlar NSAİİ'lara dirençli olduğu zamanlarda kullanılmalıdır. Kronik semptomları dirençli olan (>3 ay) ve NSAİİ'lara yanıt vermeyen hastalarda hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD) düşünülmelidir. Klamidyaya bağlı ReA'de antibiyotiklerin kullanımı faydalı olabilir. Dirençli ReA'de anti-TNF'lerin başarılı şekilde kullanıldığını gösteren bazı çalışmalar vardır [60].

2.4 Psöriyatik Artrit

Psöriyatik artrit (PsA), en yaygın olarak periferik artrit, daktilit, entezit ve spondilit ile ortaya çıkan, psöriazis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Psöriazisli olguların ortalama %5-8'nde PsA gelişebilir [61]. Beyaz ırkta prevalansı %1-2 orandadır. Hastaların %75'de psöriazis lezyonları, artritiden yıllar önce ortaya çıkar. %15'lik grupta, deri ve eklem bulguları birlikte başlarken, %10'luk bir grupta artrit, deri bulgularından önce görülür. PsA erkekleri ve kadınları eşit derecede etkiler. Periferik artrit dağılımı, asimetrik oligoartrit (<4 eklem) simetrik poliartrite (≥ 5 eklem) kadar değişir. Distal interfalangeal eklemler yaygın olarak etkilenir ve bazı hastalarda tek etkilenen eklemlerdir. Aksiyel hastalık, mevcut olduğunda, genellikle periferik artrit ile birlikte ortaya çıkar. Bazı hastalar hızla ilerleyen ve yıkıcı artrit mutilans ile başvurur [61].

PsA'nın 5 klinik gidişi olabilir:

1. Distal interfalangeal (DİF) eklemleri tutan artrit (%8-16): En tipik formudur. Simetrik DİF eklem tutulması, hemen her zaman, tırnaklardaki psöriyatik değişikliklerle birlikte olur.
2. Artritis mutilans (%5): Falanks ve metakarpların osteolizisine bağlıdır. Buna "teleskopik parmak" denir. Radyolojik olarak "kalem-hokka" deformitesine neden olur.
3. Simetrik poliartrit: Tutulan eklemlerin lokalizasyonu RA'ye çok benzer. Ancak RA'den farklı olarak, yüksek sıklıkta DİF eklem tutulması ve "pençe eli" deformitesine götüren; DİF ve PİF eklemlerinde, kemik ankilozu geliştirmeye eğilimleri vardır. RF negatiftir.
4. Asimetrik oligoartrit (%15-40): PsA'nın en sık görülen tipidir. Diz gibi büyük eklemlerle birlikte; bir-iki interfalangeal eklem tutulumu, el veya ayak parmaklarından birinde daktilit (sosis parmak) gelişimi olur.

5. Spondiloartrit: Sakroiliit (%21) ve spondilit (%40) şeklindeki tutulum vardır AS'ten farkı, asimetrik sakroiliit ve omurgada atlama alanlı, kaba, atipik sindesmofitler görülür. PsA'da servikal omurganın tutulumu, saçlı deride psöriazis olanlarda sıktır [62].

Tedavi: Hem farmakolojik hem de non-farmakolojik tedavi, PsA semptomlarını iyileştirebilir ve bazen hastalık remisyonuyla sonuçlanabilir. Klinisyenler ve hastalar artık NSAİİ'lar ve eklem içi enjeksiyonlar gibi semptomatik tedaviler ve ayrıca immunomodülatör tedaviler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik tedaviler arasından seçim yapabilirler [63] (Tablo 10).

Tablo 10. PsA Tedavisi:

Non-farmakolojik tedavi	•Fizik tedavi, masaj, egzersiz, kilo verme, sigara bırakılması
Semptomatik tedavi	•NSAİİ,kortikosteridler,lokal glukokortikoid enjeksiyonları
Oral küçük moleküller	•Methotreksat, sülfasalazine, siklosporin, leflunomid, apremilast
TNFi	•Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol
IL12/23i	•Ustekinumab
IL17i	•Secukinumab, ixekizumab, brodalumab
JAK inhibitor	•Tofacitinib

2.5 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

İBH, intestinal ve ekstraintestinal bulgularla seyreden, relaps ve remisyon dönemleri olan, gastrointestinal sistemin farklı bölge ve katmanlarında tutulum gösterebilen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. İBH'nın 2 ana formu CH ve ÜK'tir [64]. CH veya ÜK şeklinde sınıflandırılmayan İBH vakaları indeterminate kolit (İK) olarak isimlendirilir. Uzun süreli izlemde, bu vakaların çoğu CH veya ÜK sınıflandırmalarına girer [65].

İBH'nın en sık görülen klinik bulgu ve semptomları, karın ağrısı, diyare, abdominal rahatsızlık hissidir. Bunların yanı sıra rektal kanama, kilo kaybı, ateş görülebilir.

2.5.1 Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığının prevalansı ve insidansı coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre değişiklik gösterebilir. Hem CH hem de ÜK, en sık Kuzey Amerika ve Kuzey Batı Avrupa’da görülmektedir [64]. Etnik köken olarak Yahudilerde daha fazla görülmektedir. İnsidansı, Kuzey Amerika’da CH için 3,1-14,6/100000, ÜK için 2,2-14,3/100000 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de İBH Derneği veri tabanına göre, CH prevalansı 0,047; ÜK prevalansı 0,079 olarak bildirilmiştir [66].

İBH görülme sıklığı; 20-29 yaş arasında pik yapar, 60-80 yaş arasında ikinci kez pik görülebilmekle birlikte ileri yaşta ortaya çıkan hastalık daha hafif seyredebilir [67].

Erkek ve kadın oranı CH ve ÜK için benzer olmakla birlikte bazı verilere göre CH kadınlarda, ÜK ise erkeklerde daha sık görülebilir [68].

İBH, yüksek sosyoekonomik düzeyde, düşük sosyoekonomik düzeye göre daha sık görülmektedir. Şehirlerde yaşayanlarda, kırsal kesimdekilere göre İBH’na daha fazla rastlanmaktadır. Yurdumuzun Trakya bölgesinde ÜK prevalansı kırsal kesimde 2.18/100.000, şehirde 5.87/100.000 olarak tespit edilmiştir [69].

Ülkemizde İBH epidemiyolojisini araştırmak amacıyla yapılan en geniş kapsamlı araştırma, 1995-1999 yılları arasında, 21 merkezin katıldığı retrospektif bir çalışmadır. Türkiye’nin 6 bölgesindeki 10 şehirden merkezlerin katıldığı bu çalışma, ülkemizin profilini iyi yansıtmaktadır. Sekiz yüz elli dört (854) ÜK, 234 CH, 19 indeterminate kolit olmak üzere toplam 1107 İBH hastası üzerinde yapılan bu çalışmada varılan sonuçlara göre: Ülkemizde ÜK insidansı 4.4/100000; CH insidansı ise 2.2/100000’dır. Hastalık insidansı Kuzey ve Batı Avrupa’dan az, Ortadoğu ülkelerine yakın bir düzeydedir [70].

2.5.2 Etyoloji ve Patogenezi

İBH’nın etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik veriler göz önüne alındığında, etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

İBH, coğrafi alan olarak Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde, etnik grup olarak Yahudilerde daha sıktır. Sosyoekonomik durumu iyi, sedanter yaşantılı ve kapalı ortamlarda çalışanlarda daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Epidemiyolojik verilere göre, İBH etyopatogeneziinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir [71].

Hastalığın etyopatogeneziinde başlıca, listeria monositogenezi, klamidy,

mikobakteriler, retrovirüsler gibi çeşitli mikroorganizmaların rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda en kabul gören görüş, hastalığın mukozal bariyer sistemindeki bozulma sonucu, normal flora ile immün sistemin sürekli ve uygunsuz bir şekilde uyarılmasıdır.

Hem mukozal immün sistem cevabındaki bozulma hem de mukozanın koruyucu bariyer fonksiyonunun hasarlanması devamlılığında rol oynamaktadır [72].

2.5.3 Genetik

İBH epidemiyolojisi hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Farklı toplumlarda İBH görülme sıklığının farklı olması genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. Birinci derece akrabalarında İBH olan kişilerde, İBH riski normal toplumdan daha fazladır. Bir ebeveynde İBH varsa, risk %10, iki ebeveynde İBH varsa risk %36'dır. İBH tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine oranla daha sık görülmektedir. CH'da tek yumurta ikizlerinden diğerinde hastalanma oranı %30-67 iken, çift yumurta ikizlerinde %4'tür. ÜK'te tek yumurta ikizlerinde diğerinde hastalanma %13, çift yumurta ikizlerinde %2 oranında görülür [73].

İBH'nda predispozan genler tanımlanmakla birlikte, özgün bir sorumlu gen bulunamamıştır. HLA-DR1-DQB1 ve DRB3*0301 alellerinin CH'da, HLA-DR2'nin ise ÜK'te sunumu artmıştır. CARD15 (kaspaz aktive edici bölge-caspase activating recruitment domain) geni 16. kromozom üzerinde bulunur. Hücre içi sinyal düzenlenmesinde rol alır. CARD15 proteini Paneth hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sunulur. CARD15 genindeki mutasyon, CH'da intestinal antimikrobiyal aktivitenin azalması ile ilişkili olabilir [74].

2.5.4 İmmün Cevap

Oral yolla alınan antijenler normalde, immün tolerans nedeniyle, gastrointestinal sistemde immün yanıtı başlatmaz. Bağırsak mukozası sürekli bakteriyel, viral antijenler ve yiyecekler ile temas halindedir. İBH'da mukozal bariyer sistemi ve mukozal immün sistem hasarlandığı için, immün sistemdeki baskılanma ortadan kalkar. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen genetik, çevresel ve diğer faktörlerin etkisiyle uygunsuz mukozal immün cevap gözlenir [75]. Mukozal bariyeri geçen antijen ilk olarak makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından karşılanır. Antijenik determinantlar, antijen sunan hücreler (ASH) tarafından MHC ile T hücrelere sunulur. İBH'da esas olarak rol oynayan hücreler, CD4+T hücrelerdir.

CH'da baskın olan hücre tipi Tip 1 helper (yardımcı) T hücreleridir. CH'da Th1 hücrelerinden salınan IFN- γ artışı ile makrofajlar uyarılır. Makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α salgılanması sonucu inflamasyonun şiddeti artar. Th1 hücreleri, transmural granülatöz inflamasyonu uyarır. Makrofajlardan salgılanan IL-12, IL-18, MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktör) gibi sitokinler de Th1 hücrelerini yeniden uyarırlar. Böylece kendi kendini uyarıcı (otokrin) inflamatuvar bir döngü oluşur.

ÜK ise, atipik Tip 2 helper (yardımcı) T (Th2) hücre yanıtında artış gözlenir. ÜK'te hem humoral hem de hücreli immünite rol oynar. Th2; IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 yapımını uyarır. Th2 hücreleri yüzeyel mukozal inflamasyonu uyarır. ÜK'te, atipik Th2 yanıtı nedeniyle, esas Th2 sitokini olan IL-4 yapımı azalırken, Ig sentezinde artışa yol açan IL-5 yapımı artar. IgG seviyelerinde artış olur. IgG, komplemanı ve fagositleri aktive eder. Bu artış nedeniyle, ÜK seyrinde daha çok otoantikor ilişkili immün yanıt gözlenir. ÜK'te p-ANCA (anti-nötrofil sitoplazma antikor) pozitifliği %60-85 oranında saptanmıştır [76].

ASH'in uyarılması, CH'da Th1 hücrelerinin, ÜK'te ise atipik Th2 hücrelerin farklılaşımına yol açar. İBH lokusunun bir ürünü olan NOD (nükleotid bağlama oligomerizasyon bölgesi-nucleotide oligomerization domain) genini kodlayan gende ortaya çıkabilecek mutasyonlar sonucu, bu fonksiyonlarda değişiklik olabilir [77]. Bunun yanı sıra bağırsak membran hücrelerinden özelleşmiş bir hücre tipi olan Membranöz hücre (M hücre), lümendeki antijenik determinantların interstisyel mesafeye geçmesini sağlar. Antijenik determinantlar, primer immün sistemin uyarılmasına neden olurlar [78].

Mukozal lenfoid yapılar da immün sisteme katkı sağlarlar. Bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut Associated Lymphoid Tissue-GALT) submukozada yer alır. GALT bağırsağı antijenik uyarılardan korur. Antijenik uyarı ile lenfoid foliküllerdeki B lenfositler Ig sentezler, interfolliküler mesafedeki T hücreler de ASH tarafından sunulan antijenleri tanır, böylece primer immün yanıt sağlanır [64]. GALT'taki immün yanıtta bozukluk olursa, kronik inflamasyon tetiklenir. Kronik inflamasyonun tetiklenmesiyle IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artar [78]. GALT'ta düzenlenme bozukluğu sonucu İBH ortaya çıkabilir [79].

2.5.5 Sitokin Salgılanması

İBH'nda, immün yanıtın aktive olmasıyla salgılanan IL-1 ve TNF- α , mukozadaki inflamasyonun şiddetini artırır. Sitokinlerin salgılanması ve inflamasyonun şiddetlenmesi ile nitrik oksit, prostoglandinler, prostosiklinler, lökotrienler ve serbest oksijen radikallerinde artış ortaya çıkar. Böylece inflamasyon ve doku hasarı giderek artar. CH'de Th1 aktivasyonu ile IFN- γ salgılanır. IFN- γ makrofajları uyarır, TNF- α salgısı artar. TNF-

α , granülom oluşumunda rol oynayan bir sitokindir [80]. CH'nın etyopatogenezinde IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın rolleri dikkate alınarak, hastalığın tedavisinde bu sitokinlerin baskılanmasına yönelik çalışmalar geliştirilmiştir. TNF- α aktivitesinin, anti-TNF antikoru ile engellenmesi, CH' de oldukça faydalı sonuçlar vermektedir [81]. Monosit ve makrofajlardan salgılanan IL-12, CD4+ hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada IL-12'ye karşı geliştirilmiş antikoru verilmesi sonucunda hayvanlarda kolitin iyileştiği gösterilmiştir [77]. Ayrıca, deneysel olarak IL-1 reseptör antagonistlerinin verilmesiyle kolitin hafıfladığı gösterilmiştir [82].

2.5.6 Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin, İBH'nın gelişimine ve hastalığın seyrine etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, hastalığın genetik olarak yatkın kişide çeşitli çevresel faktörlere ya da antijenlere maruz kalması ile oluşabileceği, alevlenme-remisyon dönemlerinde bu faktörlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Doğum öncesi gelişen olaylar, anne sütüyle beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, NSAİİ kullanımı, oral kontraseptifler, sigara, stres, diyet, appendektomi, mikrobiyal ajanlar, psikolojik faktörler, hijyen, eğitim, meslek, iklim, kan transfüzyonu, tonsillektomi, fiziksel aktivite, hayvanlarla temas gibi diğer çevresel faktörler İBH'nın ortaya çıkmasına ya da hastalığın alevlenmesine yol açabilmektedir [83].

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ): NSAİİ kullanımı, *Cytomegalovirus* (CMV) enfeksiyonu ve *Clostridium difficile* (*C.difficile*) bağlı gelişen psödomembranöz enterokolit gibi çok rastlanan çevresel faktörlerin kolit oluşumuna ve hastalığın alevlenmesine yol açtığı düşünülmektedir [84], [85].

Bazı çalışmalarda NSAİİ kullanımının, koruyucu prostanoitleri azaltarak, lökosit adezyonunu ve göçünü artırıp, intestinal bariyeri değiştirerek, İBH üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımının, İBH riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, CH riskinin 1,7 kat, ÜK riskinin 2,5 kat arttığı görülürken 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullananlarda risk daha da artmış ve ilacın kesilmesiyle riskin azaldığı görülmüştür. Ayrıca ÜK'de risk ilaç kullanımının devamlılığına değil östrojenin dozuna bağlıyken, CH'da östrojenin düşük veya yüksek dozda kullanılması ile hastalık riski arasında bir fark görülmemiştir. İBH'da kontraseptiflerin, nasıl bir patojenik mekanizma ile etkili oldukları henüz açıklanamamıştır.

Wakefield AJ, ve arkadaşları, oral kontraseptif ve sigaranın intramural intestinal kan damarlarının belirli bölgelerinde trombozise neden olduklarını ileri sürmüşlerdir [86].

Sigara: Sigara kullanımı, ÜK için koruyucu olabilirken, CH için risk faktörü olmaktadır [87]. Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha az oranda ÜK görülmektedir. İçilen sigara sayısının artmasıyla hastalığa yakalanma riski azalırken, sigara içerken bırakanlarda risk artmaktadır. Çünkü sigarayı bırakanlarda hastalığın alevlendiği görülmüştür. ÜK'li hastaların, günde 40 mg nikotin içeren sakız kullanmaları, hastalığın remisyona girmesini sağlamaktadır. Ayrıca hafif ya da orta şiddetli ÜK olgularında, normal tedaviye eklenen transdermal nikotin bantları, semptomlarda gerilemeye yol açmış ve nikotinin bu etkisinin interlökin-10 (IL-10) üretimini önleyerek, T helper 2 (Th2) hücre yolunu baskılamasına veya bağırsak kolonundaki mukus yapısını değiştirmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. CH'nda ise nikotinin, vasküler prostasiklin yapımını bloklayarak mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir [88], [89].

Stres: Stresin, İBH'nı tetikleyebileceği düşünülmektedir. Uzun dönem strese maruz kalanlarda; hastalık aktivitesinin artması stres ile ilişkilendirilmiş fakat kısa dönemde ortaya çıkan stresin hastalığın alevlenmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Stres sonucu, hastalık gelişimindeki mekanizma tam olarak bilinmemektedir ancak bu mekanizmanın immün, endokrin ve nöral faktörlerin kompleks etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diyet: Diyetin, İBH üzerine etkisi yoğun olarak araştırılmış ve İBH ile arasındaki bağlantı mantıklı bulunmuştur [90]. Analiz edilen diyet ile ilgili faktörler arasında; rafine şeker kullanımı CH için risk faktörü olabilirken, yağ alımı ÜK için fayda sağlamıştır. Bununla birlikte taze sebze, meyve ve lif tüketimi İBH riskini düşürdüğü bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da; temel besin öğelerine dayalı tedavi yaklaşımı aminosalisilat veya steroidlere göre daha az etkiliyken; sadece izole ileum tutulumu olan çocukluk çağı CH'nda, hem öncül hem de yardımcı tedavi olarak elemntel diyetlerin belirgin faydalarının olduğu bildirilmiştir [90].

Apendektomi: Yapılan bazı çalışmalarda, 20 yaş altında iltihabi sebeplerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişme riski azalırken, iltihabi olmayan sebeplerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişme riski azalmamaktadır. CH'larında ise, erken yaşta yapılan apendektominin CH gelişme riskini artırdığı ileri sürülmektedir [91].

Mikrobiyal ajanlar: Bağırsak florasının yapısı, İBH'nın gelişmesinde önemli role sahiptir. Probiyotikler ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin, hastaların belirli bir grubunda,

özellikle CH’da poşitteki iyileştirici etkisi bağırsaktaki bakterilerin önemini gösteren kıymetli delillerdendir.

Yapılan araştırmalarda, genetik yatkınlık gösteren yaklaşık 400 bağırsak mikroorganizmasının, uygunsuz inflamatuvar yanıtı neden olabileceği kabul edilmektedir. Bakteriler, direkt etkili olabileceği gibi salgıladıkları enzimler, sitokinler veya toksik faktörler aracılığıyla da hastalığın başlatılmasında ve devamında etkili olabilirler.

İBH’nın etyolojisinde, anaerob bakteriler, *Listeria monocytogenes* (L. monocytogenes) enfeksiyonu, *Mycobacterium paratuberculosis* (M. paratuberculosis) enfeksiyonu, *Entamoeba histolytica* (E. histolytica) gibi parazitler ve başta kızamık olmak üzere diğer virüslerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kalıcı kızamık enfeksiyonu, iskemi ve lokalize olmuş damar tıkanıklığı ile sonuçlanan mukozal vaskulite yol açmaktadır [92].

Bazı çalışmalarda da, basili dizanteri ile ÜK arasında ilişki olduğu görülmüş ve %7 olguda dışkıda *Shigella* üretilmiş, aynı şekilde *Escherichia coli* (E. coli), *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Yersinia*’da saptanmıştır. Aynı zamanda *C. albicans* ve hastalık gelişimi arasında da bağlantı olduğu görülmüştür [92]. *C.albicans* ve diğer kandida türleri, bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda olduğu gibi, konakçının bağışıklık sistemini değiştiren koşullar altında da deri ve mukozada sistemik kandidiyaza neden olabilmektedir. Yüksek seviyeli kandida kolonizasyonu, CH ve ÜK dahil olmak üzere birçok bağırsak hastalığıyla da ilişkilidir ve hastaların mantar yüklerini azaltmak hastalık şiddetini azaltmaktadır [92].

2.5.7 Ayırıcı Tanı

İBH ayırıcı tanısında, enfeksiyöz nedenler (*Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Mycobacterium*, CMV, parazitler) öncelikle düşünülmelidir. Bunun dışında radyasyon koliti, iskemik kolit, kollajenöz kolit, divertikülit, ilaca bağlı kolit (özellikle NSAİİ veya kemoterapötikler), çölyak hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır [79].

Ayırıcı tanıda öncelikle hastanın anamnezi ve fizik muayenesi değerlidir. İBH tanısında, altın standart bir yöntem olmaması nedeniyle, klinik belirti ve bulgular, görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir [65].

2.6 ÜLSERATİF KOLİT

2.6.1 Tanım

Esas olarak rektumu tutan, proksimale doğru ilerleyerek total kolite yol açabilen inflamatuvar bağırsak hastalığıdır [93]. Arada tutulmamış alanların olmadığı mukozal tutulum görülür.

ÜK tipleri kolonun tutulum bölgelerine göre isimlendirilebilir.

Rektuma sınırlı tutulumla proktit, orta sigmoid kolonun dahil olduğu tutulumla distal kolit veya proktosigmoidit, splenik fleksuraya kadar olan kolonun tutulumuna sol taraflı ülseratif kolit, tüm kolonun tutulumuna ise pankolit denir. Pankolitte hastaların yaklaşık %10-20'sinde backwash ileit olarak adlandırılan terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmının tutulumu görülebilir.

Hastaların 1/4'inde sadece rektum etkilenir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK'te tutulum, hastaların yaklaşık 1/3'nde distal tip kolit, 1/3'nde yaygın kolit olarak bildirilmiştir [76].

Klinik bulguları; diyare, rektal kanama, tenezm, mukus akıntısı, kramp şeklinde abdominal ağrı, kilo kaybı olabilir. Proktit veya proktosigmoidit olduğunda konstipasyon görülebilir.

ÜK'in hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç klinik formu vardır [64].

Hafif hastalık; rektum veya rektosigmoide sınırlıdır. Aralıklı rektal kanama, mukus salınması ve hafif ishal vardır. Hafif kramp tarzı ağrı görülür.

Orta şiddetli hastalık; anatomik olarak, splenik fleksuranın inflamasyonunu ifade eder (sol taraf koliti). Günde 10 defaya kadar kanlı gaita, şiddetli olmayan karın ağrısı ve hafif ateş görülür.

Şiddetli hastalık; yaygın ve çekumu etkileyen kolon tutulumu ile seyreder (pankolit). Günde 10 defadan fazla gaita çıkışı, abdominal kramp, ateş, hızlı kilo kaybı izlenir. Toksik megakolonla sonlanan bir süreç başlamıştır [64].

Makroskopik görünüm; hafif hastalıkta, mukozal tutulumla bağlı eritematöz ve ince granüler yapıdadır. İlerlemiş hastalıkta ise, ödemli, hemorajik ve ülser görünüm olur [68]. En önemli komplikasyonu toksik megakolondur. Şiddetli ataklarla birlikte hastrasyon kaybı ve transvers kolon çapının 5 cm üzerinde olması, toksik megakolonu gösterir. Şiddetli ülserler varlığında, toksik megakolon olsun veya olmasın perforasyon görülebilir. Hastaların %5-10'unda darlık gelişebilir, bu durumda malignite ekarte edilmelidir. Perianal komplikasyonlar CH'a göre ÜK'te daha az görülür

İBH’da hastalık aktivitesinin belirlenmesi prognoz ve tedavi kararında önem taşır. Aktivitenin belirlenmesi amacı ile çok sayıda klinik ve endoskopik indeks tanımlanmıştır. Bu indeksler içerisinde ÜK için yaygın kullanım bulan klinik indeksler; *Truelove-Witts* (Tablo 10) [94] ve *Rachmilewitz Klinik Kolit Aktivite İndeksi (CCAI)*’dır (Tablo 11).

Tablo 11. Ülseratif kolitte Truelove ve Witts kriterleri

Hafif	Hafif ishal, günde 4 kez veya daha az, çok az miktarda kanlı Ateş yok Taşikardi yok Anemi hafif derecede (hemoglobin:11g/dL) Sedimentasyon hızı < 30 mm / saat
Orta	Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasındaki bulgular içeren hastalar
Ağır	İshal günde altı defa ya da daha fazla ve kanlı Ateş; ortalama akşam ısı > 37.5 C ya da gün içinde en az iki gün herhangi bir zamanda > 37.7 C olması Taşikardi; dakikada 90 vuruşdan yüksek nabız sayısı Anemi; Hemoglobin < 10,5 gr / dL, ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek ağırlıkta anemi Sedimentasyon hızı > 30 mm / saat

Crohn hastalığında ise tüm dünyada kabul edilen klinik indeks; Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) (Tablo 16) dir. *CHAI 150’nin altında olan CH’lar inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hastaları da CHAI’ye göre; CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır.*

CCAI indeksine göre skor 0-29 arasında değişmekteyken, en yüksek skor ağır aktiviteli hastalığa işaret eder, skoru ≤ 4 olan ÜK’li hastalar ise *inaktif hastalık olarak seçilir.*

Tablo: 12 **ÜLSERATİF KOLİT “KLİNİK AKTİVİTE İNDEKSİ”**
(CCAI)

	Skor				
	0	1	2	3	4
Defekasyon s./hf	<18	18-35	36-60	>60	-
Kanlı dışkılama/hf	yok	-	az	-	çok
Semptomatik olarak Araştırmacı global Değerlendirmesi	iyi	orta	kötü	çok kötü	-
Karın ağrısı/kramp	yok	hafif	orta	şiddetli	-
Kolite bağlı ateş(*C)	37-38	-	-	>38	-
Ekstraintestinal belir- Tiler (her biri 3 puan)	-	-	-	Artrit iritis, eritema nodozum,	-
Laboratuvar bulgular	-	ESH>50 (ilk 1.saatte)	ESH>100 (ilk 1.saatte)	-	-

-Skor :0-29 arasında; Klinik remisyon: CAI $\leq$ 4puandır

Tablo 13 : HEKİMİN GENEL DEĞERLENDİRMESİ(PGA)

<u>Klinik değerlendirme</u> (skor 0-3 puanlanır)	<u>Primer sonlanım noktası</u> (tedavi başarısı):
-Gaita sıklığı	-PGA skorunda iyileşme VE
-Rektal kanama	-En az bir klinik değerlendirme skorunda düzelme VE
-Hastanın genel Değerlendirmesi	-Diğer değerlendirmelerin hiç birinde kötüleşme olmaması
-Sigmoidoskopi	
<u>Doktorun global değerlendirmesi</u> (skor 0-3 puan)	
-Yukarıdaki 4 skora göre ve doktorun hastalık ciddiyeti ile ilgili klinik yargısı ile belirlenir	

Endoskopik indeksler içerisinde; ÜK için endoskopik Mayo Skoru (Tablo 13) ve CH için Simple endoscopic score for Crohn’s disease (SES-CD) yaygın kullanım alanı

bulmuş indekslerdir. *Endoskopik Mayo Skoru 0 ve 1 olan hastalar remisyonunda kabul edilmiştir. SES-CD'ye göre skoru 0-2 arasında olanlar inaktif kabul edilirken >2'nin üstü aktif hastalık kabul edilmiştir.*

Tablo 14. Mayo Skorlama Sistemi

Gaita sıklığı

0=Normal sıklıkta defekasyon
1=Normalden 1-2 fazla defekasyon
2=Normalden 3-4 fazla defekasyon
3=Normalden 5 veya>defekasyon
Subskor:0-3

Rektal kanama

0=Kan yok
1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi
2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
3= Sadece kan gelmesi
Subskor:0-3

Endoskopi bulguları

0 =Normal veya inaktif hastalık
1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)
2=Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar)
3=Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)
Subskor:0-3

Klinisyenin global değerlendirmesi

0=Normal
1=Hafif aktiviteli hastalık
2=Orta aktiviteli hastalık
3=Ağır aktiviteli hastalık
Subskor:0-3
Puanlama:0-12 arasında değişir.

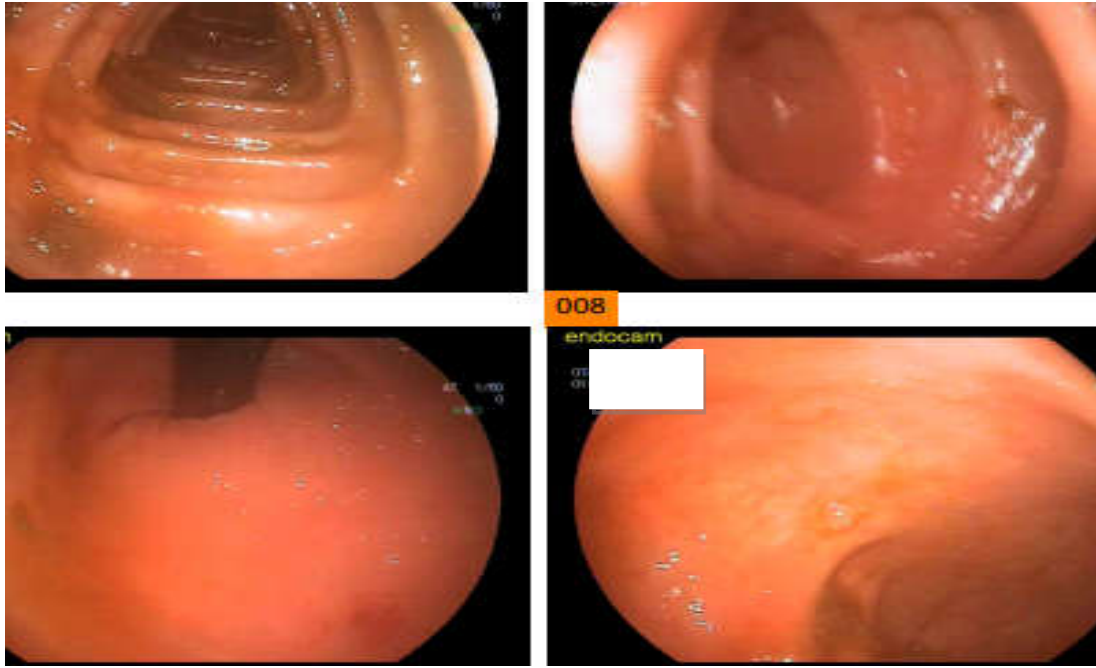
Ayrıca hastalık yaygınlığının sınıflandırılmasında Montreal sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo15)

Tablo 15 . Montreal ÜK yaygınlığının sınıflandırılması [68]

Terim	Anatomi	
E1	Ülseratif proktit	Rektumla sınırlı tutulum
E2	Sol taraf ÜK (distal ÜK)	İnflamasyon splenik fleksuranın distalindeki kolon bölümünde yerleşmiştir
E3	Ekstensif ÜK (pankolit)	İnflamasyon splenik fleksuranın proksimaline yayılmıştır

2.6.2 Patoloji

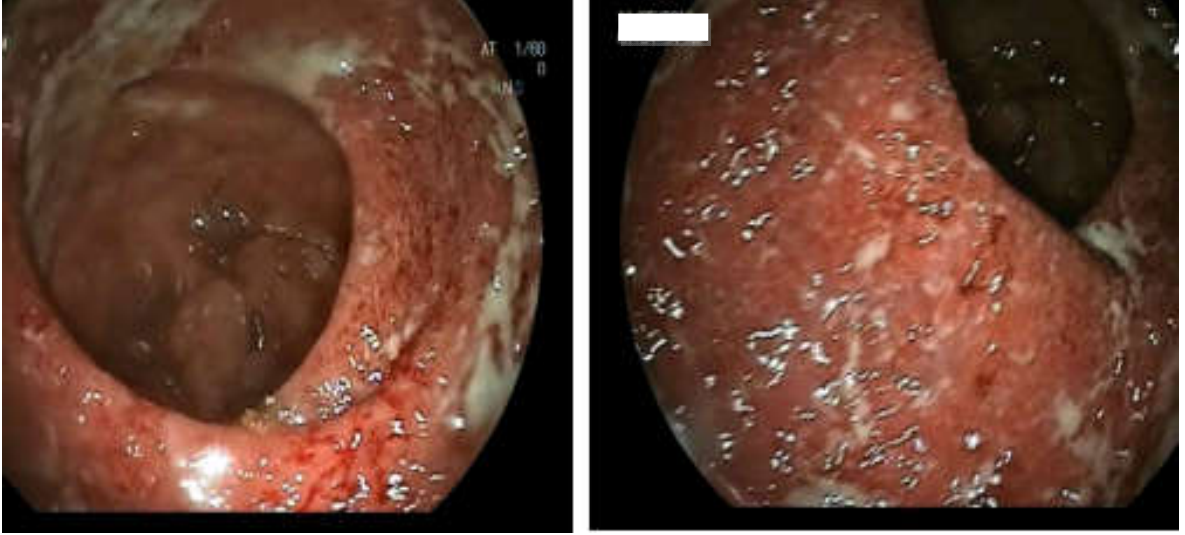
Sağlıklı insanlarda kolon mukozası parlak görünümlü, iyi sınırlıdır. ÜK'te, mukoza ve submukozayı tutan inflamasyon nedeniyle vasküler yapıların sınırları bozulur, mukoza eritematöz görünümlüdür.



Şekil 6: Kolonoskopide bağırsağın normal görünümü

Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.

ÜK'te, sadece mukoza ve submukoza tutulur. Kriptlerin sayısı azalmıştır, kriptlerde dallanma görülür. Goblet hücrelerinde de sayıca azalma görülebilir. Kript tabanı ve muskularis mukoza arasında kript yarığı denilen aralık görülebilir. İnflamasyon sonucu, polimorfonükleer lökositlerin kript epitellerine girmesiyle, kript abseleri oluşur. Hastalığın ilerlemesiyle, kript epitelinde nekroz olabilir, kript abseleri birleşerek yüzeysel ülserler meydana getirebilir [95].



Şekil 7: Kolonoskopide aktif ülseratif kolit görünümü (kolon mukozası hiperemik, damarlanma kaybolmuş, ödemli ve fragil, jeografik yüzeyel ülser alanları ve pürülan eksuda)

Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.

ÜK ve CH arasında ayırıcı tanı yönünden en önemli bulgu, granülomların varlığıdır. CH’da granülomlar daha sık görülür

2.7 CROHN HASTALIĞI

2.7.1 Tanım

CH ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilen, fokal, tüm bağırsak duvarını tutan, granülatöz tutulumla seyreden inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. En sık terminal ileum ve proksimal kolon tutulur [95].

Hastaların yaklaşık %30-40’ında yalnızca ince bağırsak tutulumu, yaklaşık %15’inde yalnızca kalın bağırsak tutulumu olurken, yaklaşık %40-55’inde her ikisinde de tutulum görülür.

Klinik bulguları; sağ alt kadranda ağrısı, diyare, batında palpabl kitle, ateş, lökositoz, kilo kaybı, anoreksi, rektal kanama olabilir [65]. Üst gastrointestinal sistem tutulumu olursa, epigastrik ağrı, bulantı veya kusma görülebilir.

CH’nda tüm bağırsak duvarının tutulumu görülür. Bazen çevre lenf nodları ve mezenter de tutulabilir. Segmenter tutulum görülür, lezyonlar arasında sağlam alanlar vardır. CH’da en erken makroskopik bulgu aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe ülserler derinleşir, genişler, yıldız şeklinde yaygın ve lineer ülserleri oluşturur. Arada kalan normal mukoza nedeniyle bu görünüme kaldırım taşı görünümü adı verilir [79].



Şekil 8. Şiddetli Aktif Crohn hastalığı (kolon mukozası hiperemik, damarlanma kaybolmuş, ödemli ve fragil yaygın ve lineer ülserler)

Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinin hasta arşivinden izinle alınmıştır.

CH'nin seyri sırasında, inflamasyonun süresine ve şiddetine bağlı olarak fistül, darlık, abse veya inflamatuvar kitleler ortaya çıkabilir. Ödem, bağırsak duvarında kalınlaşma ve fibrozis nedeniyle bağırsak lümeni daralır, radyolojik olarak 'ip belirtisi' meydana çıkar. Bağırsak duvarında ödem, spazm, yıllar içinde gelişen fibrostenotik daralma ve darlık gelişimi sonucunda, bağırsak obstrüksiyonu görülebilir. Şiddetli inflamasyon sonucu, bağırsak duvarında incelme, perforasyon, fistül ve abse gibi komplikasyonlar görülebilir [79]. Özellikle ince bağırsaktaki yaygın inflamasyona ikincil, emilim bozukluğu ve steatore görülebilir.

CH klinik şiddetine göre üçe ayrılır.

Hafif-orta hastalık; dehidratasyon bulguları, toksisite (yüksek ateş, titreme, halsizlik), abdominal hassasiyet, ağrılı kitle, obstrüksiyon görülen, oral beslenmeyi tolere edebilen ayaktaki hastalar için kullanılır.

Orta-ciddi hastalık; hafif-orta hastalık için uygulanan tedaviye yanıt vermeyen, ateş, %10'dan fazla kilo kaybı, karın ağrısı ya da hassasiyet, bulantı ya da kusma (obstrüksiyon bulguları olmadan), belirgin anemi gibi semptomları bulunan hastaları kapsar.

Ciddi-fulminan Hastalık; steroid başlanmasına rağmen semptomları düzelmeyen, hastanede yatan ya da yüksek ateş, inatçı kusma, intestinal obstrüksiyon, kaşeksi bulguları olan, rebound hassasiyet veya abse saptanan hastaları kapsar.

Medikal veya cerrahi tedavi sonrası hastalığı kalmamış hastalar remisyonda kabul edilir. Bu hastalar asemptomatik ya da inflamatuvar bir belirtisi olmayan hastalardır. Remisyonun sürdürülmesi için steroid kullanılması gerekiyorsa, steroid bağımlılığı olarak tanımlanır ve bu durumdaki hastalar remisyonda kabul edilmez.

Crohn Hastalığı klinik tipleri:

CH klinik tipleri inflamatuvar, fibrostenotik, fistülizan olmakla üçe ayrılır.

İnflamatuvar tip CH:

CH'daki intestinal inflamasyon tüm barsak katlarına (mukoza submukoza, muskuler, seroza) infiltre etmesine rağmen inflamatuvar tip Crohn hastalığında fistülizasyon veya obstrüksiyon bulgusuna rastlanmaz. İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır.

Penetran tip CH:

CH'da intraabdominal kütle, abse ve fistül sık görülen bulgulardır. İmmün aktivasyon sonucu doku yıkımı, sinüs kanalı oluşumu ve sonuç olarak komşu dokuya penetrasyon gelişmektedir. Böylece iki gastrointestinal sistem (GİS) segmenti arasında fistüller oluşur. Bunlar enteroenterik, enterokolonik ve kolokolonik fistüllerdir. Ayrıca rektovajinal, enterovezikal ve kolovezikal fistüller de oluşabilir. İleumdan retroperitoneuma açılan fistül psoas kasını tutarak psoas absesine sebep olabilir ve böylece karın ağrısı kalça, uyluk ve diz yoluyla sağ bacakta aşağıya doğru yayılabilir. Enterokutane fistüller ise daha çok önceki ameliyat skarlarında gelişirler [96]. İnflamasyon çevre doku ve organlara yayılıp orada kapalı kalırsa abse gelişir. CH'nın 1/4'ünde hayatlarının herhangi bir zamanında intraabdominal abse geliştiği bilinmektedir. Belirtiler dalgalı ateş, karın ağrısı ve batında ele gelen kütle şeklindedir. Perforasyon riski yüksektir ve eğer gelişirse oluşan peritonit hayatı tehdit edicidir [96].

Stenozan CH:

Hastalığın erken evresinde aktif inflamasyon nedeniyle oluşan ödem ve spazm obstrüksiyona yol açar. Bu da radyolojik olarak ip belirtisine neden olur. Uzun süreli

inflamasyon sonucu barsağın herhangi bir segmentinde fibroze bağlı darlık da oluşabilir. Bu tip hastalarda postprandiyal ağrı, şişkinlik, kusma görülür. Fibrostenozla bağlı darlıklar tam obstrüksiyona kadar gidebilir [96].

2.7.2 Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI)

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) hastalık aktivitesini gösteren, lezyonların şiddeti ve biyolojik aktivite ile ilişkili olmayan bir klinik skorlamadır. CHAI skoru hesaplanarak tıbbi tedavi düzenlenir (Tablo 15) [97].

CHAI <150: Asemptomatik remisyon

CHAI 150-220: Hafif- orta şiddette CH

CHAI 220-450: Orta şiddette CH

CHAI >450: Ciddi- fulminan hastalık

Tablo 16. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanırken kullanılan parametreler ve ağırlık katsayıları

Klinik veya Laboratuvar Faktör Değişkenleri Ağırlık Katsayısı	
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi, 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok, 2: şüpheli, 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için < 47, kadın için < 42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

CH'da tanı yaşı, tutulum yeri, hastalık tipi baz alınarak, Vienna ve Montreal olmak üzere başlıca iki sınıflama kullanılmaktadır. Her iki sınıflamada, bazı farklılıklar olmasına rağmen yapılmaktadır. Vienna ve Montreal sınıflamalarındaki farklılıklar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo16). En önemli farklılık perianal hastalığın varlığı Vienna Sınıflamasında penetran tip CH olarak kabul edilmesine karşılık Montreal Sınıflamasında perianal hastalığın ayrı bir tutulum yeri olarak ele alınmasıdır. Montreal Sınıflamasında

inflamatuvar tip + perianal hastalık, penetran tip + perianal hastalık ve stenozaan tip + perianal hastalık olarak değerlendirilmiştir. Vienna Sınıflamasında üst GİS tutulum ile birlikte herhangi bir tutulum olması halinde sadece L4 olarak sınıflandırılırken Montreal Sınıflamasında üst GİS ile birlikte tutulan diğer bölgede (L4+L1, L4+L2, L4+L3 gibi) belirtilmektedir. Ayrıca Vienna Sınıflamasında tanı yaşı 40 yaş altı, 40 yaş ve üstü olmak üzere belirtilirken Montreal Sınıflamasında tanı yaşı 16 yaş ve altı, 17-40 yaş aralığında, 40 yaş ve üstü olarak belirtilmiştir [98].

Tablo 17. Vienna ve Montreal Sınıflamalarının karşılaştırılması

Parametreler	Vienna Sınıflandırması		Montreal Sınıflandırması	
Tanı yaşı	A1	<40 yaş	A1	≤16 yaş
	A2	≥40 yaş	A2	17-40 yaş
			A3	≥40 yaş
Tutulum yeri	L1	Terminal ileum	L1	Terminal ileum
	L2	Kolon	L2	Kolon
	L3	İleokolonik	L3	İleokolonik
	L4	Üst GİS	L4	Üst GİS (sadece)
			L4+	Üst GİS +diğer tutulum yerleri
Hastalık tipi	B1	İnflamatuvar	B1	İnflamatuvar
	B2	Stenozaan	B2	Stenozaan
	B3	Penetran	B3	Penetran
			P	Perianal hastalık

CH’da komplikasyonlar; ÜK’li hastalara göre daha fazla oranda görülür. Bu nedenle yaşam kalitesi daha bozuktur. CH ile takipli hastaların önemli bir bölümünde bu komplikasyonlardan dolayı cerrahi girişim gerekmektedir. Mukozal fissür, abse ve fistüller Crohn hastalığının sık görülen komplikasyonlarındandır. Abse oluşumu hastaların %15-20’sinde görülür [99]. Klinikte ateş, lökositoz, karın ağrısı, batında hassasiyet ve genel durum bozukluğu olmaktadır. İnflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşmaktadır. Fistüller CH’de %20-40 oranında görülmektedir. Fistüllerin çoğu enterokütan veya enteroenterik şeklinde olmaktadır. Total parenteral nütrisyon ve infliksimab başta olmak üzere immünomodülatör tedavi fistülün tedavisinde etkilidir [99].

Perianal hastalık Crohn hastalığının tedavisi zor bir komplikasyondur. CH'li hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Anal kanaldaki ülserler genellikle fistüllerle sonuçlanır. Fistül ağzı çoğunlukla perianal cilttedir ancak vulva, skrotum veya kasıkta da olabilmektedir. Fistüllerin drene olamaması sonucu perianal abse oluşabilmektedir. Perianal hastalığın değerlendirilmesi için proktoskopik inceleme yapılmalıdır. Perianal hastalığın tedavisindeki amaç, lokal semptomların giderilmesi ve en önemlisi de sfinkterin korunmasıdır. Eğer perianal hastalık tedavi edilmezse sfinkter fonksiyonu bozulur ve fekal inkontinans gelişebilir [99].

Obstrüksiyon, CH'nin sık görülebilen bir komplikasyondur. En sık olarak ince barsakta görülür. CH'nin komplikasyonları içinde en sık cerrahi endikasyonu olandır. İnce barsak obstrüksiyonu, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, muskuler hiperplazi, yapışıklıklar veya önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyledir. Obstrüksiyonda yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülmektedir. Ağrının açlık ile azalması tipiktir [99].

CH'nda kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak CH'da ÜK'e göre bu risk belirgin olarak daha azdır. Bu bilgiye rağmen hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalı ve kolonoskopik takip yapılmalıdır. Crohn hastalığında ayrıca Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır [99].

2.7.3 Patoloji

CH'nda en erken makroskopik lezyon aftöz ülserlerdir. Erken dönemde mikroskopik olarak mukoza ve submukozada ödem görülür [82]. Hastalık seyrinde fokal kript abseleri oluşur, bu abseler nonkazeifiye granülomları oluşturur. Granülomlar, CH için patognomoniktir [100].

İlerleyen hastalıkta transmural tutulum olur, tüm duvar tabakaları tutulur. Tutulan mukoza alanları arasında sağlam alanlara atlama alanları denilir. Bağırsak duvarının tüm tabakalarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır.

2.8 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA BAĞIRSAK DIŞI BULGULAR

İBH'nda görülen bağırsak dışı bulgular, hem İBH seyrinde hem de İBH başlamadan önce ortaya çıkabilir. Hem CH hem de ÜK bağırsak dışı bulgularla seyredebilir. Bu bulgular hastalık aktivitesi ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir [101].

İBH'nda mukozal bariyerin koruyucu sistemlerinin bozulması nedeniyle antijenler, inflamasyona ikincil salınan sitokinler, reaktif oksijen metabolitleri ve bakteriler sistemik dolaşıma kolaylıkla geçebilir. T hücreler uyarılır, immün sistem aktive olur. Biliyer sistem, sinoviyum, deri ve gözdeki antijenlerle çapraz reaksiyon olur. EİB oluşumunda genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-B8 ve HLA-DR3 grubunda artmış primer sklerozan kolanjit (PSK) riski vardır [102]. HLA-DRB1*0103 antijeni eklem ve göze ait EİB'la ilişkili bulunmuştur. HLA-B27 pozitifliği ile EİB görülmesi arasında ilişki bulunmamıştır. P-ANCA, İBH'lı ve PSK'lı hastalarda %80 pozitif bulunur.

EİB, hastalık aktivitesi ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir. EİB, hastalarda mortalite ve morbiditeye yol açabilir. EİB; ekstraintestinal belirtiler ve ekstraintestinal komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. Komplikasyonların patogenezi bellidir fakat ekstraintestinal belirtilerin patogenezi henüz net olarak anlaşılamamıştır.

2.8.1 Ekstraintestinal Komplikasyonlar

Ekstraintestinal komplikasyonların patogenezi daha net belirlenmiştir. Ekstraintestinal komplikasyonlar hastalığın seyri sırasında bozulmuş bağırsak fonksiyonlarına bağlı ortaya çıkar [101]. Vitamin (A, B, C, D, E, K), mineral (demir, kalsiyum, magnezyum, çinko) ve protein eksiklikleri görülebilir. Vitamin eksiklikleri sonucu anemi, osteomalazi, gece körlüğü, kaslarda atrofi, hiperkeratoz gibi komplikasyonlar görülebilir. Mineral eksiklikleri sonucu anemi, osteomalazi, immün yetmezlik, oligospermi ve infertilite, çocuk ve gençlerde gelişme geriliği görülebilir. Protein eksikliği sonucu malnutrisyon ve ödem ortaya çıkabilir. Su kaybı ve hiperoksalüri nedeniyle böbrek taşları, safra eksikliği nedeniyle safra taşları oluşabilir.

2.8.2 Ekstraintestinal Bulgular

EİB, İBH'lı hastaların %25-40'ında görülür. EİB'in patogenezi net olarak aydınlanmamıştır.

Sıklıkla görülen EİB;

-Cilt ve Mukoza:

Oral lezyonlar; aftöz stomatit en sık rastalanan EİB'dandır. CH'da daha sık görülür, hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir. Nadiren CH'da oral mukozanın garnülatöz tutulumu olur.

Dermatolojik bulgular: İBH olgularının %40'tan fazla cilt bulgusu belirtilmiştir. Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum en sık görülen cilt bulgularıdır. EN, ÜK olgularının %4'ünde, CH'nın %15'inde saptanır, çocuklarda en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkisi vardır, ama şiddeti ile ilişkisizdir, İBH'nın tedavisi ile ortadan kalkar, özel bir tedavi gerektirmez. Piyoderma gangrenozum; ÜK'te CH'na göre daha sık görülür, tüm kolon hastalarının ancak %2'de görülür, hastalık aktivitesi ile tam bir ilişki görülmemiştir. Tedavide topikal steroid ya da sistemik steroidler, immunosupresif ilaçlar kullanılabilir [101].

-Oküler: İBH'nda göz bulguları %5-8 arasında tespit edilmektedir. Aktivite ile yakın ilişki yok çocuk yaş grubunda erişkinlere göre daha sık görülür. Crohn hastalarında %3-4 oranında episklerit görülür. Üveit çok daha ciddi belirtidir, %0,5-3 arasında saptanır, hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilir.

-Tromboemboli

İBH olgularında hem arteriyal hem de venöz tromboz riski artmıştır. İBH'da aktif dönemde trombositoz gelişmektedir, Antitrombin III, protein S gibi doğal antikoagülanlar azalmakta, faktör V, VII ve VIII aktivitesi artmaktadır, bazı olgularda antifosfolipid antikoru pozitifleşmektedir. Genellikle derin ven trombozu ya da pulmoner tromboemboli bildirilmiştir. Serebrovasküler, koroner, mezenterik, periferik arteriyel ve venöz tromboz saptanabilir [101].

-Hepatobiliyer: İBH'da en sık görülen hepatobiliyer manifestasyon PSK'dır. Crohn hastalığında bildirilen PSK insidansı %1,4-3,4 arasında iken, Ülseratif kolit hastalarında bu oran %7,5'a kadar çıkmaktadır [103].

Tablo 18. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve hepatobiliyer manifestasyonlar

İBH ile ortak patogeneze ve mekanizması olan durumlar	Primer sklerozan kolanjit Küçük kanal PSK Kolanjiokarsinom Otoimmün hepatit
İBH ile dolaylı ilişkisi olan durumlar	Safra taşları Portal ven trombozu Hepatik abse
İBH ile olası ilişkisi olan durumlar	Hepatik amiloidoz IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit Granülomatoz hepatit Primer biliyer siroz Yağlı karaciğer hastalığı
İBH tedavisi ile ilişkili durumlar	İlaça bağlı toksik hepatit İdiyosinkratik ilaç reaksiyonları İlaça bağlı otoimmün hepatit Viral hepatit reaktivasyonu

-Ürolojik

Genitoüriner komplikasyonlar arasında metabolik nedenli üriner trakt taşları ve inflamatuvar komplikasyon olarak retroperitoneal abse, fibrozis üreteral obstrüksiyon ve fistül oluşumu sayılabilir. Böbrek taşı CH'da %6-18, ÜK olgularında %2-3 sıklıkta görülür. Genellikle kalsiyum oksalat, daha az sıklıkta ürat taşları saptanır. İnce bağırsak nedenli malabsorbsiyon kolona artmış serbest oksalat gelişine neden olur, inflame kolondan emilen oksalat böbrekte taşlara neden olur.

-Metabolik

İBH'da osteoporoz ve osteomalazi bir EİB'dan çok metabolik sonuç olarak kabul edilmelidir. Daha çok uzun süreli kortikosteroid kullanımı, hareketsizlik, sigara içilmesi, ince bağırsak hastalığı ve rezeksiyonunda ortaya çıkar. İBH olgularında serum Ca⁺⁺, fosfor, idrarda kalsiyum, alkalen fosfataz düzeyleri takip edilmeli, kemik mineral dansitometrisi çekilmelidir.

2.9 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ (ENTEROPATİK) ARTRİTLER

İBH ile birlikte ortaya çıkan, gastrointestinal sistemin patogeneizde doğrudan yer aldığı inflamatuvar artritlere enteropatik artrit denir. İBH ile ilişkili artrit, periferik ve aksiyel eklemleri etkiler. Kas-iskelet sistemi ile ilişkili EİB, İBH'nda %20-50 oranında görülür [42]. İBH'da asemptomatik sakroiliit oranının yüksek olduğu bildirilmiştir [104].

2.9.1 Periferik Artrit

İBH'nda periferik artrit sıklığı, %7-16 arasında değişir. Artrit çoğunlukla bağırsak hastalığından sonra başlar. CH 'nda %6 oranında, özellikle çocuk ve ergenlerde, periferik artrit 2-9 yıl sonra bağırsak bulguları ortaya çıkabilir [77]. Hastalık başlama yaşı genellikle 25-44 arasındadır. Kadın/erkek oranı eşittir. ÜK veya CH ile birlikte peritoneal apse, EN, üveit, PG gibi komplikasyonlar görüldüğü zaman artrit daha sık gelişir [105].

İBH'nın, EİB olan periferik artrit, oligoartriküler tip ve poliartriküler tip olmak üzere ikiye ayrılır.

Oligoartriküler tip; beş eklemden daha az eklem tutulduğu, eklem bulgularının akut ve kendi kendini sınırlayıcı olduğu, hem küçük hem de büyük eklemleri tutan, gezici, asimetrik ve özellikle alt ekstremiteleri daha çok tutan artrit şeklinde görülür. Bu hastalarda EİB'dan EN ve üveit daha sık görülür. Ataklar genelde 6-10 hafta arasında devam eder. Bağırsak hastalığının relapsları ile ilişkilidir [4], [5] (Tablo1).

Poliartriküler tip; beş veya daha fazla eklemi tutan, eroziv, aylar veya yıllar süren, bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız artrittir. EİB'dan üveit ile birlikte görülebilir [4], [5] (Tablo1).

CH'nda kolon tutulumu, periferik artrit görülme sıklığını artırır ancak hasta kolon segmentinin çıkarılmasının eklem üzerine olumlu etkisi azdır. ÜK'de ise hastalık aktivasyonu ile artrit atakları paralellik gösterir ve kolektomi sonrası periferik artrit tablosu hafifleyebilir [4], [5].

2.9.2 Aksiyel Tutulum

Aksiyel tutulum sıklığı CH'da %5-22, ÜK'te %2-6 oranında görülür [77]. Hem ÜK hem de CH'da aksiyel tutulum kliniği benzerdir. Sıklıkla sessizdir ve bağırsak belirtilerinden önce, sonra veya birlikte başlangıç gösterebilir. Kadın/erkek dağılımı eşittir [100]. Bilindiği kadarıyla sakroiliit %10-20, spondilit %7-12 sıklıkta görülür ancak subklinik tutulum nedeniyle bu oranlar daha yüksek olabilir. Hasta bağırsak segmentinin

cerrahi olarak çıkarılması aksiyel tutulumu etkilemez [101].

2.9.3 Ankilozan Spondilit

İBH ile birlikte AS %1-12 sıklıkla görülebilir. AS kliniği hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. Erkeklerde daha sık görülür.

2.9.4 Patogenez

İBH’nda görülen EİB’in patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Aksiyel tutulum gelişimi HLA-B27 ile ilişkili bulunmuştur [42]. Oligoartriküler tip periferik artrit HLA-B35, HLA-DR ile ilişkili, poliartriküler tip ise HLA-B44 ile ilişkili bulunmuştur [101]. HLA-DR2, HLA-DR1, HLA-DR4, HLA- DRW5 allelleri, İBH’da EİB varlığında daha fazla tespit edilmiştir [106].

İBH’nda muozal bariyer koruyucu sistemler, mukozal immün sistem ve mukozal IgA sentezinde bozulma nedeniyle kronik ve süregelen inflamasyon başlar. Bunun yanı sıra intestinal travmalar sonucunda bağırsak mukozasının geçirgenliği artar. Mukozanın koruyucu fonksiyonunun bozulması ve geçirgenliğin artması sonucu lümendeki bakteri ve antijenler, inflamasyona ikincil salınan sitokinler, reaktif oksijen metabolitleri sistemik dolaşıma geçer. Bunun sonucunda immün sistemi düzenleyici hücreler aktive olur. Vücutta kendi proteinlerine ve çevresel antijenlere karşı uygunsuz inflamatuvar cevap oluşur. Deri, göz, biliyer sistem ve sinoviyumdaki antijenlerle çapraz reaksiyon görülür. Bunu sonucunda EİB ortaya çıkar [42].

2.9.5 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) tedavi

Tedavinin öncelikli hedefi, hastanın remisyona sokulması, daha sonraki nükslerin engellenmesi olup, temeli mukozal inflamasyonun baskılanması esasına dayanır Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ilk tedavi seçeneği genellikle medikal tedavi olmaktadır. Medikal tedavi uygulanan hastalarda olumlu sonuç alınamazsa veya komplikasyon gelişirse cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilebilir.

Medikal tedavide Crohn ve Ülseratif kolit hastalarında benzer veya aynı ilaçlar kullanılır. Özellikle immunosupresif tedavi daha yaygın olarak kullanılır. Tedavinin temelinde immunosupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Biyolojik ajanların erken kullanımı, mukozal iyileşmeyi hızlandırıp, komplikasyonları önleyerek remisyonu sürdürebilir.

Hafif hastalık için aşamalı medikal yaklaşım aşağıdaki gibidir:

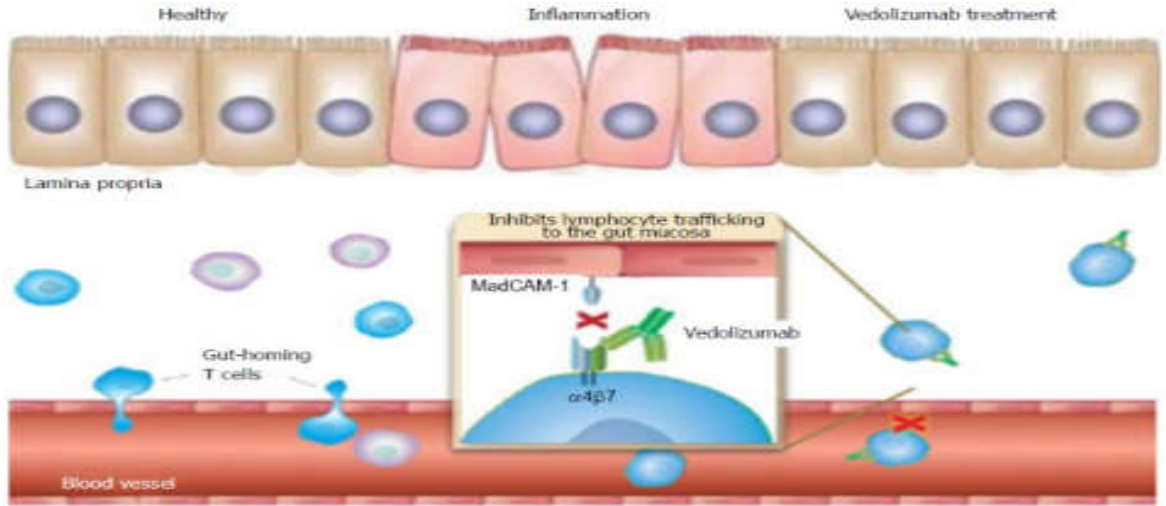
- **5-Amino Salisilik Asit (5-ASA):** topikal veya oral sulfasalazin veya mesalamin

(sulfasalazin; sulfapiridin ve 5-ASA, mesalamin sadece 5-ASA'dan oluşur), hafif-orta vakalarda tedavinin esas ilacıdır ve hemen her vakada kullanılır, hafif-orta vakalarda hem hastayı remisyona sokmak hem de remisyonu idame ettirmek için uzun süre (2-4 yıl) kullanılır. Crohn hastalarında kolon tutulumu olanlarda etkilidir.

- **Kortikosteroidler:** 5-ASA tedavisine yanıtızsız vakalarda ve orta-şiddetli kolitlerde oral steroid kullanılır, semptomlar kontrol altına alındıktan sonra azaltılarak kesilir. Distal kolit olan hastalarda budesonid gibi topikal steroidler rektal yoldan verilebilir. Kortikosteroidler; fulminan kolitte parenteral olarak kullanılır. Sistemik steroidler idame tedavide kullanılmaz.
- **İmmunosupresifler:** Sık nüks eden şiddetli ve yaygın kolitlerde idame tedavide 6-merkaptopürin veya azatioprin kullanılmaktadır. Etkileri ortalama 2 ayda başlar. Remisyona sokmak için değil remisyon idamesinde kullanılır. Steroide yanıtızsız şiddetli ve fulminan kolitte önce parenteral sonra oral siklosporin kullanılabilir. Siklosporin hem remisyon sağlamada hem idame de etkilidir ancak toksik etkisi fazladır.
- **TNF-alfa antagonistleri (infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab):** Orta ve şiddetli vakalarda kullanılması gerekmektedir. Remisyon indüksiyonunda ve remisyon idamesinde kullanılabilir.

Anti-tümör nekroz faktörü alfa (anti-TNF α) ajanları, İBH tedavisinde devrim yaratmıştır. Bununla birlikte, bazı hastalarda primer ve sekonder yanıtızsızlık ya da tedaviye intolerans görülebilir. Bu nedenle, İBH patogeneğinde yer alan farklı inflamatuvar yollara etki eden bir etki mekanizmasına sahip yeni bir tedavi seçeneği gündeme gelmiştir. Pivotal klinik GEMINI denemelerinin sonuçlarına göre Vedolizumab; orta ile şiddetli derecede aktif ÜK ve CH'nda, konvansiyonel tedaviye refrakter veya TNF-a inhibitörlerine intolerans gelişen yetişkin hastaların tedavisi için onaylanmıştır [10].

Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrin ve mukozal adresin hücre yapışma molekülü-1 (MAdCAM-1) arasındaki etkileşimi seçici olarak inhibe eden, tamamen insanlaştırılmış bir monoklonal IgG-1 antikordur [10]. Kandan iltihaplı bağırsak dokusuna lenfosit translokasyonunu önleyerek lokal iltihaplanmada azalmaya neden olur (Şekil 9).



Şekil 9. Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrini hedefleyerek kandan iltihaplı bağırsak dokusuna lökosit translokasyonunu önler. (MadCAM-1: Hücre yapışma molekülünde mukozal adres)

Etki mekanizması: Vedolizumab, bağırsak için selektif, bağışıklık sistemini baskılayıcı bir biyolojik ajandır. Öncelikli olarak bağırsağa göçen Th lenfositleri üzerinde eksprese olan $\alpha 4\beta 7$ integrine spesifik olarak bağlanan bir insan monoklonal antikordur. Vedolizumab belirli lenfositler üzerinde $\alpha 4\beta 7$ integrine bağlanarak bu hücrelerin mukozal adresin hücre adhezyon molekülü-1'e (MAdCAM-1) tutunmasını inhibe eder fakat aynı etkiyi vasküler hücre bağlanma molekülü-1 (VCAM-1) üzerinde göstermez. MAdCAM-1 başlıca bağırsak endotel hücreleri üzerinde eksprese olur ve T lenfositlerin gastrointestinal sistemdeki dokulara geri dönüşünde önemli bir rol oynar [10]. Vedolizumab $\alpha 4\beta 1$ veya $\alpha E\beta 7$ integrinlere bağlanmaz ya da bunların fonksiyonunu inhibe etmez. $\alpha 4\beta 7$ integrin, öncelikli olarak gastrointestinal kanala göç eden ve her ikisi de gastrointestinal kanalın inflamatuvar immünolojik aracılı hastalıkları olan ÜK ve CH'nın karakteristiği olan inflamasyona yol açan hafıza T helper lenfositlerin çeşitli farklı alt kümeleri üzerinde eksprese olur. Vedolizumab, ÜK hastalarında gastrointestinal inflamasyonu azaltır. Vedolizumab tarafından $\alpha 4\beta 7$ ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimin inhibisyonu, primatlarda bağırsağa göç eden bellek Th lenfositlerin vasküler endotelden parankimal dokuya transmigrasyonunu önlemiş ve periferik kanda bu hücrelerin düzeylerinde geri dönüşümlü 3 kat yükselme sağlamıştır. Bir ÜK modeli olan kolitli pamuk başlı tamarinlerde, vedolizumabın murin öncüsü gastrointestinal inflamasyonu hafifletmiştir. Sağlıklı gönüllülerde, ÜK hastalarında veya CH'lerde; vedolizumab nötrofillerin, bazofillerin, eozinofillerin, B yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin, toplam bellek Th

lenfositlerin, monositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin düzeylerini periferik kanda yükseltmez ve lökositoya yol açmaz. Vedolizumab, bir multipl skleroz modeli olan primatlardaki deneysel otoimmün ensafalomyelitte santral sinir sistemi inflamasyonunu ve immüneyi etkilememiştir. Vedolizumab deri ve kasta antijen yüklemesine immün yanıtı etkilememiştir. Bunun aksine vedolizumab sağlıklı erkek gönüllülerde gastrointestinal antijen yüklemesine immün yanıtı inhibe etmiştir.

Vedolizumab'ın sistemik bağışıklık baskılayıcı etkisi olmayıp bağırsak selektivitesine sahip bir integrin antagonistidir, ancak istenmeyen bir takım yan etkiler belirtilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar enfeksiyonlar (nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, grip ve sinüzit gibi), baş ağrısı, bulantı, ateş, yorgunluk, öksürük, artraljidir. Vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (dispne, bronkospazm, ürtiker, kızarma, döküntü, artmış kan basıncı ve kalp hızı gibi semptomlarla) da bildirilmiştir. Sistem organ sınıfları içinde advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık kategorileri altında listelenmektedir:

Tablo 19. Advers Reaksiyonlar		
Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon/reaksiyonlar
Enfeksiyon ve enfestasyon	Çok yaygın	Nazofarenjit
	Yaygın	Bronşit, gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu, grip, sinüzit, farenjit
	Yaygın olmayan	Solunum yolu enfeksiyonu, vulvovajinal kandidiyaz, oral kandidiyaz, Herpes zoster
	Çok seyrek	Pnömoni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Parestezi
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Bulanık görme
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
Solunum, göğüs ve mediastinal Hastalıklar	Yaygın	Orofaringeal ağrı, burun tıkanıklığı, Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Anal apse, anal fissür, bulantı, dispepsi, konstipasyon, karında dolgunluk hissi, gaz, hemoroidler
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü, kaşıntı, egzama, eritem, gece terlemeleri, akne
	Yaygın olmayan	Folikülit

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Eklem ağrısı
	Yaygın	Kas spazmları, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, ektremitede Ağrı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yüksek ateş
	Yaygın olmayan	İnfüzyon bölgesi reaksiyonu (şunlar dahildir: infüzyon bölgesinde ağrı ve infüzyon bölgesinde iritasyon), infüzyona bağlı reaksiyon, üşüme, soğuk hissetme

Medical information request, Ref: 00190088

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında vedolizumab uygulanan hastaların %4'ü ve plasebo uygulanan hastaların %3'ünde araştırmacı tarafından infüzyon ilişkili reaksiyon (İİR) şeklinde tanımlanan advers reaksiyon yaşanmıştır. Büyük çoğunluğu hafif ile orta şiddette olup %1'inden azı çalışma tedavisinin kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Gözlemlenen İİR'ler genellikle infüzyondan sonra herhangi bir müdahalede bulunulmaksızın ya da minimal müdahale ile düzelmiştir. İİR'lerin çoğu ilk 2 saat içerisinde meydana gelmiştir. İİR'lerin çoğu ciddi olmayıp infüzyon sırasında ya da infüzyonun tamamlanmasından sonraki bir saat içerisinde ortaya çıkmıştır. Crohn hastalığı olan bir kişide ikinci infüzyon sırasında ciddi bir advers İİR bildirilmiştir (bildirilen semptomlar: dispne, bronkospazm, ürtiker, yüzde kızarma, döküntü ve yüksek tansiyon ve nabız yükselmesi). İnfüzyon durdurulup, antihistaminik ve intravenöz hidrokortizon ile tedavi edilerek advers reaksiyon başarıyla kontrol edilmiştir.

Enfeksiyonlar; GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında enfeksiyonların sıklığı vedolizumab uygulanan hastalarda 0,85/hasta yılı iken plasebo uygulanan hastalarda 0,70/hasta yılı olmuştur. Enfeksiyonlar başlıca nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit ve idrar yolu enfeksiyonlarını içermiştir. Hastaların çoğu enfeksiyon düzeldikten sonra vedolizumab tedavisine devam etmiştir. GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında ciddi enfeksiyonların sıklığı vedolizumab uygulanan hastalarda 0,07/hasta yılı iken; plasebo uygulanan hastalarda 0,06/hasta yılı olmuştur. Zaman içerisinde ciddi enfeksiyonların oranında anlamlı bir artış olmamıştır. Şu ana kadar veriler ışığında vedolizumab tedavisi ile malignite riskinde artış olduğu düşünülmemektedir.

İmmunojenite:

Çoğu nötralizan olan antikolar, Vedolizumab'a karşı olarak tedavi sırasında gelişebilir. Anti-vedolizumab antikolarının oluşumu, vedolizumab klirensinin artması ve daha düşük klinik remisyon oranları ile ilişkilidir. Anti-vedolizumab antikoları olan bireylerde

vedolizumab infüzyonu sonrası infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir.

Vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda bazı kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları bildirilmiştir. Artralji, klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyime dayalı olarak vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda gözlenen çok yaygın ($\geq 1/10$) bir advers olay olarak listelenmiştir.

Medical information request, Ref: 00190088



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Romatoloji Bilim Dalları'nda takipli olan, vedolizumab tedavisi verilen İBH tanılı toplam 39 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başkanlığınca onaylanmıştır (Karar No:2021/10/45) Çalışmaya katılma kriterleri;

->18 yaş ve üzerindeki İBH tanısı ile vedolizumab tedavisi kullanan/kullanmış hastalar,

-Çalışmaya katılmayı kabul eden,

-Dosya/arşiv verileri tam olan hastalar

İBH tanısı ile vedolizumab kullanan hastaların arşiv dosyalarından sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, eğitim seviyesi); alışkanlıkları (sigara, alkol, ilaç kullanımı); İBH aile öyküsü, tanı süresi, lokal komplikasyonlar ve ekstra-intestinal bulgular kaydedildi.

Anatomik yaygınlığın belirtilmesinde; Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit için Montreal sınıflaması kullanıldı. ÜK için Montreal sınıflamasına göre, hastalık yaygınlığı E1: proktit, E2: sol kolon tutulumu, E3: yaygın kolit şeklinde kategorize edildi. Crohn hastalığı için Montreal sınıflamasında hastalık yaygınlığı, L1: Terminal ileum, L2: Kolon, L3: ileokolonik tutulum şeklinde kategorize edildi. Hastalık tipi Montreal sınıflamasına göre B1: İnflamatuvar tip, B2 stenozaan tip, B3 penetran tip kolit, P-perianal hastalık olarak sınıflandırıldı.

Hastaların romatizmal sorgulamaları yapıldı. Bu amaçla artrit öyküsü, lokalizasyonu, paterni, inflamatuvar bel ağrısı [16] gibi omurga yakınmaları, aile öyküsü, SpA ilişkili bulgular (entesit, daktilit, üveit, psöryazis) sorgulandı. SpA sınıflaması ASAS, ve Amor kriterlerine göre değerlendirildi [3], [16]. Daha önce tanı almış romatizmal hastalık, kullanmış olduğu tedaviler ve yanıt oranları not edildi. Başvuru esnasındaki akut faz yanıtları (ESH ve CRP), varsa HLA-B27 dosya notlarından tarandı. Hastaların hastane otomasyon sisteminde kayıtlı olan pelvis grafileri modifiye New York kriterlerine göre değerlendirildi [16]. Abdomen bilgisayarlı tomografisi çekilmiş olan hastaların sakroiliak eklemleri erozyon, skleroz, ankiloz açısından incelendi. SpA aktivitesi aksiyal semptomları ön planda olan hastalarda BASDAI skoru ≥ 4 [56], [57]; periferik bulguları ön planda olan hastalarda aktif sinovit, entezit veya daktilit [56], [57] varlığına göre değerlendirildi.

VDZ tedavisinin başlangıcında asemptomatik, klinik remisyonda veya aktif olan SpA hastaları ve daha önce SpA tanısı olmayan hastalar belirlendi. VDZ tedavisi sırasında veya sonrasında yeni ortaya çıkan SpA kliniği olan hastaların karakteristikleri ve İBA ilişkili SpA tanısı olan hastalardaki muskuloskeletal bulguları üzerine VDZ'ın klinik etkisi incelendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmanın bağımlı değişkeni; VDZ sırasında veya sonrasında oluşan artralji/artrit, sakroiliit, inflamatuvar bel ağrısıdır. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk testleri yapılmış, sonuç olarak normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir. Bu veriler ile bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi bulmak amacıyla non parametrik testlerden Mann Whitney U testi yapılmıştır. $p<0,005$ bütün analizlerde anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

A-Çalışmadaki VDZ alan tüm hastalara ilişkin bulgular

Çalışmada VDZ tedavisi kullanan 39 İBH hastası (29 CH ve 10 ÜK) vardı. Hastaların 19'u (%48,7) erkekti ve yaş ortalaması 41,41±15,75 (23-69), İBH hastalık süreleri 10,38±7,521 (1-42) idi (Tablo 20). Hastalardan 7'si (%17,9) sigara kullanıyorken, 8 kişi (%20,5) daha önce kullanmış ve bırakmış, 24 kişi (%61,5) hiç sigara kullanmamıştı. Bazal CRP düzeyleri ortalama 13,62 mg/L idi (SD±11,84 mg/L, min:1,0, max:47,0; normal değer <5 mg/L). HLA-B27 sadece altı hastada (%15,4) bakılmış olup bunlar negatif olarak bulundu.

Hastaların %74,4'ünde CH, %25,6'sında ÜK mevcuttu. CH olanlarda en sık tutulum yeri ileokolon olup (%53,9) bunu kolon (%10,3) tutulumu takip etmekteydi. ÜK tanılı hastalarda en sık pankolit (%17,9) tarzı tutulum görüldü. Montreal sınıflamasına göre ise CH tanılı hastalarda en sık L3 (% 62,1), ÜK hastalarında E3 (%60) tespit edildi. İBH tanılı 14 hasta (%35,9) cerrahi operasyon geçirmişti (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler		n=39 (%)
Cinsiyet	Erkek	19 (48,7)
	Kadın	20 (51,3)
Yaş (yıl)		41,41±15,75
İBH Hastalık süresi (yıl)		10,38±7,52
Sigara kullanımı	Kullanıyor	7 (17,9)
	Eski kullanıcı	8 (20,5)
	Kullanmıyor	24 (61,5)
İBH Tipi	Crohn	29 (74,4)
	Ülseratif Kolit	10 (25,6)
HLA-B27	Negatif	6 (15,4)
	Bilinmiyor	33 (84,6)
CRP mg/L		13,62±11,84
Tutulum yeri	CH	
	İleum	2 (5,1)
	İleokolon	20 (51,3)
	Kolon	4 (10,3)
	İB	1 (2,6)
	İleokolon + İB	1 (2,6)
	Perianal	1 (2,6)
	ÜK	
	Sol kolit	3 (7,7)
	Pankolit	7 (17,9)
	CH	

Montreal Sınıflaması		
	<i>E2</i>	1 (3,4)
	<i>E3</i>	1 (3,4)
	<i>L1</i>	1 (3,4)
	<i>L1-B2</i>	1 (3,4)
	<i>L2</i>	2 (6,9)
	<i>L3</i>	18 (62,1)
	<i>L3-B2</i>	1 (3,4)
	<i>L3-B3-FİSTÜL</i>	1 (3,4)
	<i>L3-B3-P</i>	1 (3,4)
	<i>L4</i>	1 (3,4)
	<i>P</i>	1 (3,4)
	ÜK	
	<i>E2</i>	4 (40)
	<i>E3</i>	6 (60)

*Pearson Chi-Square,**Fisher's exact test,***Mann-Whitney U testi
Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak verilmiştir
Kısaltmalar: AkSpA-aksiyal spondilit; pSpA-perifeirk spondilit; CH-Crohn hastalığı, ÜK- Ülseratif Kolit; ÜK için Montreal sınıflaması
E1: proktit, E2: sol kolon tutulumu, E3: yaygın kolit; Crohn hastalığı için Montreal sınıflaması; B1: İnflamatuvar tip, B2 stenozan tip, B3 penetran tip kolit, P-perianal hastalık, L1: Terminal ileum, L2: Kolon, L3: ileokolonik tutulum.

Vedolizumab ile tedavi öncesi, 39 hastanın, 5'i (%12,8) NSAİİ, 39'u (%100,0) 5-ASA, 37'si (%94,9) sistemik steroid, 20'si (%51,3) budesonid, 33'ü (%84,6) azatioprin, 11'i (%28,2) metotreksat, 31'i (%79,5) Adalimumab, 34'ü (%87,2) İnfliksimab, 5'i (%12,8) Sertolizumab ve biri Secukinumab (%2,6) tedavisi almıştı (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların vedolizumab öncesi medikal tedavileri

VDZ öncesi tedaviler n=39 (%)	
NSAİİ	5 (12,8)
5-ASA	39 (100)
Kortikosteroid	37 (94,9)
Budesonid	20 (51,3)
Azatiopürin	33 (84,6)
Metotreksat	11 (28,2)
Adalimumab	31 (79,5)
İnfliksimab	34 (87,2)
Sertolizumab	5 (12,8)
Secukinumab	1(2,6)

Hastaların son vizit değerlendirmelerindeki güncel tedavi durumları incelendiğinde; 33 hastada (%84,6) VDZ tedavisine devam edildiği, altı hastada (%15,4) başka bir tedaviye geçildiği görüldü (Tablo 22). Vedolizumab kullandıkları dönemde hastaların hiçbirisi sistemik steroid kullanmamıştı. Tedavisi sonlandırılan hastalardan beşinde eşlik

eden SpA (iki hasta akSpA, iki hasta akSpA+pSpA tanılı, bir hasta periferik SpA) mevcuttur. İki hastada aksiyal SpA belirtilerinde alevlenme, dört kişide İBH'ya yanıtızlık sonucunda VDZ tedavisi sonlandırılmıştır. Bu hastalardan, ikisi kadın dördü erkek ve tamamı CH tanılıdır.

Tablo 22. Hastaların son vizit değeriendirmesindeki güncel tedavileri

Hastaların güncel tedavi durumları		N	%
Vedolizumab tedavisine devam durumu	Tedaviye devam edilen	33	84,6
	Başka tedaviye geçilen	6	15,4
Güncel tedavi rejimleri	Vedolizumab	32	82,1
	Vedolizumab+MTX*	1	2,6
	İnfliksimab	4	10,3
	MTX*+SSZ** +İnfliksimab	1	2,6
	Adalimumab	1	2,6

*MTX-Metotreksat:** SSZ- Sülfasalazin

VDZ tedavisi alan hastalarda SpA dışında bir (%2,6) hastada Sjögren hastalığı, bir (%2,6) hastada da seronegatif romatoid artrit tanısı konulmuştu. Diğer romatolojik bulgular açısından bakıldığında bir (%2,6) kişide miyofasiyal ağrı sendromu, iki kişide (%5,1) steroid miyopatısı ve altı (%15,4) hastada da mekanik karakterli artralji saptanmıştı. Bu tanıların tamamı VDZ tedavisi öncesinde konulmuştur.

B- Çalışmadaki SpA tanılı hastaların genel özellikleri

Toplamda 17 (%44) hastada SpA bulgusu mevcuttu (yaş ortalaması 47,08±15,325 (23-69), %58,8'i E, n=10)). Bu hastaların ikisinde (%11,8) pSpA, dokuzunda (%52,9) akSpA ve altısında (%35,3) hem aksiyal hem de periferik SpA tanıları vardı. SpA semptom süresi ortalama 13±6,457 (min:6, max:30) aydı. Hastaların başlangıç CRP değeri 12±14 mg/L idi. SpA bulguları olan hastaların sadece birinde HLA-B27 çalışılmış olup o da negatif bulunmuştu. Hastaların SpA ilişkili bulguları Tablo 23' de özetlenmiştir.

Tablo 23: Çalışmadaki SpA hastalarının SpA ilişkili bulguları

	Çalışılan (n)	Toplam (n, %)
İnflamatuvar barsak hastalığı	17	17 (100)
Artrit	17	9 (52,9)
Artralji	17	11 (64,7)
Kronik bel ağrısı	17	1 (5,9)
Entezit	17	2 (11,8)
Daktilit	17	0 (0)
İnflamatuvar bel ağrısı	17	7 (41,2)
Üveit	17	0 (0)
Psöriazis	17	0 (0)
Ailede SpA ilişkili hastalık	17	0 (0)
Başlangıçta CRP yüksekliği	17	13 (76,5)
HLA-B27(+)	1	0 (0)
MRG’de sakroiliit	4	2 (11,8)
Yapısal değişiklik (BT’ de)	17	14 (82,4)

BT-Bilgisayar Tomografi, MRG -Manyetik Rezonans Görüntüleme

*Bu veriler SpA hastalarının ilk ve çalışmanın yürütüldüğü son poliklinik vizit intervalını kapsamaktadır.

SpA bulgusu olan hastaların dokuzunda (%53) VDZ tedavisi başlanmadan önce SpA tanısı mevcuttu. Hasta grubunun retrospektif olarak değerlendirilmesi sonucu daha evvelden SpA tanısı olmayan bir hastada daha SpA bulgusu tespit edildi (İBA). Bu 10 hastanın sekizinde radyografik sakroiliit varken ikisinde görüntüleme bulgusu mevcut değildi. Tüm VDZ hastalarının retrospektif olarak abdomino-pelvik BT incelemeleri değerlendirildiğinde SpA kliniği olmayan 7 hastada (%17,9) radyografik sakroiliit tespit edildi. Buna göre VDZ tedavisi alan İBH’lı hastaların 17’sinde SpA bulgusuna rastlanıldı ve bunların 15’inde görüntüleme bulgusu vardı.

Görüntüleme bulguları detaylı olarak değerlendirildiğinde 15 (%38,4) hastada modifiye New York sınıflamasına uygun olarak sakroiliit mevcut olup bunların yedisinde (%46,7) yapısal değişiklikler olmasına karşın başka bir SpA bulgusu yoktu. VDZ hastalarının tümünde (n=39) tedavi öncesi (maksimum 2 yıl) veya sırasında primer olarak İBH nedeniyle yapılmış olan abdominopelvik BT incelemeleri vardı. Sakroiliak eklemlerin BT ile değerlendirilmesi sonucu 14 (%35,9) hastada sakroiliit tespit edildi. Öte yandan

çalışma grubundaki 39 hastadan dördünde sakroiliak eklem MRG değerlendirilmesi yapılmış ve bu hastaların ikisinde aktif inflamasyon tespit edilmişti. Çalışma grubundaki hastaların görüntüleme bulguları Tablo 24’ de özetlenmiştir.

Tablo 24. Çalışma grubundaki hastalarda SpA ilişkili görüntüleme bulgularının varlığı

Görüntülemeye Sakroiliit Bulgusu		
BT Sakroiliit Bulgusu, n (%)	Var	14 (35,9)
X-ray Sakroiliit Bulgusu, n (%)	Var	6(15,4)
	Bilateral Grade 2	2 (5,1)
	Unilateral/Bilateral Grade 3	4 (10,3)
MRG Sakroiliit Bulgusu, n (%)	Var	2 (5,1)

Öte yandan güncel sınıflama kriterlerine göre değerlendirildiğinde 15 hastanın (%82,4) ASAS aksiyal, 8 (%47,1) hastanın da periferik sınıflama kriterlerini doldurduğu gözlemlendi (Tablo 25). Toplam sekiz hastada Calin kriterlerini karşılayan İBA mevcuttu (SpA grubunda %47,1, tüm grupta %20,5). ASAS akSpA sınıflamasına uyan hastaların 14’ü (%93,3) radyografik SpA, 1’i (%6,7) non-radyografik akSpA grubuna uymaktaydı (Tablo 24).

Tablo 25. Çalışmadaki SpA hastalarının sınıflama kriterlerine göre değerlendirilmesi

	n (%)
ASAS aksiyal SpA sınıflamasına uyan hasta sayısı	15 (88,2)
ASAS periferik SpA sınıflamasına uyan hasta sayısı	8 (47,1)
Amor veya ESSG göre SpA sınıflamasına uyan hasta sayısı	5 (29,4)

ASAS- Assessment of Spondyloarthritis International Society
ESSG- Avrupa Spondilit Çalışma Grubu

SpA hastalarının hepsi VDZ tedavisi öncesi en az bir monoklonal anti-TNF tedavisi kullanılmıştı (bir anti-TNF=2, iki anti-TNF=15 ve üç anti-TNF=2). Anti-TNF tedavisi kullanımı esnasında SpA bulgularında aktivasyon olması nedeniyle iki (%5,1) hastada başka bir anti-TNF’ ye geçmek durumunda kalındı.

Tablo 26. Aktif SpA olgularının anti-TNF ve VDZ tedavi seyri esnasında klinik yanıtları

		Yaş	Cins	SpA /İBHtipi	Semptom süresi	Anti-TNF			VDZ
						ADA	IFX	CERT	
Vaka 1	SpA	54	E	AkSpA	24ay	ED 1			ED 2
	İBH			CH	5yıl	ED			E
Vaka 2	SpA	39	K	AkSpA, pSpA	8ay	ED 2	ED 1	ED 3	E 4
	İBH			CH	7yıl	ED *	ED *	ED	E
Vaka 3 ●	SpA	24	K	AkSpA, pSpA	12ay	ED 2	ED 1		ED 3
	İBH			CH	4yıl	ED	ED *		ED
Vaka 4	SpA	56	K	pSpA	12ay	ED 1	ED 2		E 3
	İBH			CH	9 yıl	ED	ED		E
Vaka 5 **	SpA	49	K	AkSpA, pSpA	30ay	ED 2	ED 1		ED 3
	İBH			CH	12yıl	ED	ED		E
Vaka 6 ***	SpA	40	E	AkSpA	14ay	ED 1	ED 3		ED 2
	İBH			CH	2yıl	ED	E		E
Vaka 7 ****	SpA	26	K	pSpA	10ay	ED 1	ED 2		E 3
	İBH			CH	6 yıl	ED	ED		ED
Vaka 8 ▲	SpA	54	K	AkSpA, pSpA	6ay		E 1		ED 2
	İBH			CH	28yıl		E		ED
Vaka 9 Δ	SpA	69	E	AkSpA	9ay	E	E		ED
	İBH			CH	17yıl	ED 1	ED *2		E 3
Vaka 10	SpA	23	E	AkSpA	12ay	ED	ED		ED
	İBH			CH	12 yıl	ED 1	ED 2		ED 3

1-2-3-İlaç tedavi sıralaması; ADA-Adalimumab; İFX-Inflksimab; CERT-Certolizumab; E-Etkin: ED-Etkin değil
akSpA-aksiyal spondilartirit, pSpA-periferik spondilartirit ; CH-Crohn hastalığı, ÜK-Ülseratif Kolit ; İBH-inflamatuvar bağırsak hastalığı;
VDZ-Vedolizumab

● SpA ve İBH alevlenmesi nedeni ile VDZ stoplanmış ancak Adalimumaba geçtikten sonra da alevlenme devam etmiş, Ustekinumab planı var

* Biyolojik ajan ilaç ilişkili reaksiyon nedeniyle kesilmiş.

**VDZ ile İBH kontrol altına alındıktan sonra periferik artrit iyileşirken İBA benzer

*** Adalimumab'tan sonra sekukinumaba geçilmiş ancak İBH alevlenmesi nedeniyle VDZ başlanmış.VDZ, İBH üzerine etkin olmasına rağmen İBA alevlenmiş ve anti-TNF tedavisine geçildikten sonra İBA azalmış.

****Anti-inflksimab antikor pozitif olması nedeniyle VDZ'a geçilmiş.VDZ İBH yanıtsızlığı nedeniyle stoplandıktan sonra yüksek doz IFX başlanmış. Anti-TNF altında da artrit alevlenmesi olan hastada DMARD eklendikten sonra artrit düzelmiş.

▲ Malignite nedeniyle IFX kesilince İBH ve artrit/artraljide alevlenme olmuş. Tekrar IFX başlanınca klinik yanıt gözlenmiş ancak kompliyans problemi olmuş. İBH ve SpA'da alevlenme nedeniyle başlanan VDZ yanıtsızlık nedeniyle kesilmiş. Tekrar başlanan anti-TNF +DMARD ile klinik yanıt izlenmiş.

Δ İlk defa VDZ sırasında görülen periferik artritte DMARD eklenmesi sonrası iyileşme

Tablo 27. Çalışmadaki tüm SpA hastalarının klinik özellikleri

	Yaşı, K/E	İBH, süre, Montreal sınıflama sı	SpA tipi*	Sakroiliit (BT/grafi/M RG)	VDZ önceki tedaviler	VDZ öncesi periferik artrit/ atralji/ inf bel ağrısı	VDZ sırasında Periferik artrit/ artralji/ inf bel ağrısı	VDZ kesilme durumu	VDZ sonrası kas-iskelet sistemi belirtileri
1	67, E	CH, 5yıl L3-B2	AkSpA	BT (+) X-RAY-1/2	NSAİİ, 5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA	-/-/-	-/-/-	-	-
2	53, K	CH, 13yıl, L3	AkSpA, pSpA	BT (+) X-RAY-1/2 MRG (+)	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA, CTZ, MTX	-/-/-	-/-/-	-	-
3	54, E	CH, 5yıl, L4	AkSpA	BT (+) X-RAY-2/2	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA	-/-/+	-/-/+	-	Bel ağrısı benzer
4	39, K	CH, 7yıl, L3	AkSpA, pSpA	BT (+) X-RAY- 1/1	5-ASA, sistemik steroid, IFX, ADA, CTZ, MTX	+ /+ /+ Monoartrit	-/-/-	-	-
5	66, K	CH, 19 yıl L3-B3	AkSpA	BT (+) X-RAY- 1/1	5-ASA, AZA, IFX, ADA	-/-/-	-/-/-	-	-
6	24, K	CH, 4 yıl L3	AkSpA, pSpA	BT (+) X-RAY- 1/3	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA, MTX	+ /+ /- Oligoartrit	+ /+ /- Oligoartrit	İBH yanıtsızlık	Artrit
7	56, K	CH, 9yıl L3	pSpA	BT (-) X-RAY- 0/0	5-ASA, sistemik steroid, IFX, ADA, MTX	+ /+ /- Oligoartrit	-/-/-	-	-
8	49, K	CH, 12 yıl L3-B3-P	AkSpA, pSpA	MRG (+)	NSAİİ, 5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA, MTX	+ /+ /+ Oligoartrit	- /+ /+	-	inf bel ağrısı benzer
9	69, E	ÜK, 17 yıl E3	AkSpA	BT (+) X-RAY- 3/3	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA, MTX	-/-/-	+ /+ /+ Oligoartrit	-	MTX ile artrit kontrol altında
10	59, E	CH, 9 yıl L2	AkSpA	BT (+) X-RAY- 2/1	5-ASA, IFX, CTZ, MTX	- /+ /- Mekanik yaygın artralji	- /+ /-	-	-
11	50, E	ÜK, 4 yıl, E3	AkSpA, pSpA	BT (+) X-RAY- 1/3	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA	-/-/-	-/-/-	-	-
12	24, E	CH, 15 Yıl L3	AkSpA	BT (+) X-RAY- 2/1	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA	-/-/-	-/-/-	-	-
13	47, E	CH, 12 Yıl L3	AkSpA	BT (+)	5-ASA, sistemik steroid, IFX, ADA	-/-/-	-/-/-	-	-

14	40,E	CH, 2 yıl L3	AkSpA	BT (+) X-RAY- 3/3	NSAİİ, 5-ASA, sistemik steroid, IFX, ADA	-/-/+	-/+/+	SpA'da alevlenme	Bel ağrısında azalma
15	26,K	CH, 6 yıl L3	pSpA	BT (-) X-RAY- 0/0	NSAİİ, 5-ASA, sistemik steroid, IFX	+ /+ /+ Oligoartrit	- /+ /+	İBH yanıtsızlık	Bel ağrısı benzer
16	54,K	CH, 28Yıl L3	AkSpA, pSpA	BT (+) X-RAY- 2/2	NSAİİ, 5-ASA, sistemik steroid, IFX, MTX	+ /+ /+ Poliartrit	+ /+ /+ Poliartrit	İBH yanıtsızlık +artrit/art ralji alevlenme	periferik artrit, artralji için DMARD, bel ağrısı benzer
17	23,E	CH, 12 yıl E2	AkSpA	BT (+)	5-ASA, sistemik steroid, AZA, IFX, ADA	- /+ /+	- /+ /+	İBH yanıtsızlık	-

*ASAS/EULAR kriterlerine göre

Kısaltmalar: AxSpA-aksiyel spondilartirit, pSpA-periferik spondilartirit ; CH-Crohn hastalığı, ÜK-Ülseratif Kolit ; İBH-inflamatuvar bağırsak hastalığı;
ADA-adalimumab, AZA-azatioprin, CTZ-sertolizumab, IFX-infiksımab, MTX-metotreksat.
BT-bigisayar tomografisi, MRG-Manyetik rezonans görüntülemesi.

C- Çalışmadaki SpA bulgusu olan hastaların VDZ tedavi öncesi ve VDZ tedavi seyrinde hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesi

1. Aksiyal bulgusu olan hastalar:

Çalışmadaki SpA hastalarının yedisinde (46,7%) aksiyal semptomlar açısından baskın klinik vardı ve bu hastaların altısı VDZ tedavisi öncesinde (%40) klinik olarak aktifti. VDZ tedavisi başladıktan sonra bu aktif hastaların biri (%6,7) inaktif olurken beşi (%33,3) aktif olarak devam etti. Öte yandan daha önceden inaktif olan bir (%5,9) hasta VDZ seyrinde aktive oldu.

2. Periferik bulgusu olan hastalar:

SpA hastalarının altısında (%35,3) (ikisi pSpA ve dördü pSpA+akSpA) VDZ öncesi periferik artrit bulgusu ön plandaydı. pSpA bulguları VDZ tedavisi öncesinde monoartrit (n=1), oligoartrit (n=4) ve poliartriküler (n=1) eklem tutulumu şeklindeydi. VDZ tedavisi seyrinde periferik semptomu aktif olan hastaların dördünde (%23,5) iyileşme gözlenirken ikisi (%11,7) aktif olarak devam etti. Daha önceden artriti olmayan bir (%5,9) hastada ise VDZ seyrinde oligoartrit ortaya çıktı.

Tablo 28: SpA hastalarının VDZ tedavisi öncesinde ve VDZ tedavi sırasında hastalık aktivitesi

		VDZ tedavi öncesinde <i>n</i> , (%)	VDZ tedavi sırasında <i>n</i> , (%)
AkSpA bulguları	Aktif	3 (33,3)	3 (37,5)
	İnaktif	6 (66,7)	5 (62,5)
pSpA bulguları	Aktif	2 (100)	1 (50)
	İnaktif	0 (0)	1 (50)
AkSpA+pSpA bulguları	Aktif	4 (66,6)	4 (57,1)
	İnaktif	2 (33,4)	3 (42,9)

Kısaltmalar: akSpA-aksiyel spondilartirit, pSpA-periferik spondilartirit

*VDZ öncesinde aAkSpA olan hastanın biri VDZ sırasında aktif AkSpA+pSpA olmuştur.

3.İBH aktivitesi ve SpA ilişkisi

VDZ tedavisi sırasında toplam sekiz SpA hastası klinik olarak aktif dönemdeydi. Bu sekiz hastanın yedisi İBH açısından da aktifti. (Tablo 29).

Tablo 29: VDZ tedavisi seyrinde SpA ve İBH aktivitesi

VDZ tedavisi sırasında <i>n</i> , (%)		İBH aktif		İBH inaktif	
		CH	UC	CH	UC
SpA aktif	akSpA bulguları	2(66,7)	0 (0)	1(33,7)	0 (0)
	pSpA bulguları	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	akSpA+ pSpA	3(75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
SpA inaktif	akSpA bulguları	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)
	pSpA bulguları	0(0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
	akSpA+ pSpA	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)

D- Çalışmadaki SpA bulgusu olan hastaların SpA tanısı olmayan hastalarla karşılaştırılması

SpA bulgusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; SpA hastalık bulgusuna sahip olan grubun cinsiyet, İBH hastalık süreleri, tutulum yeri, VDZ tedavisi sırasındaki artrit/artralji gibi bulgular açısından benzer olduğu görülmüştür. Buna karşın SpA bulgusu olan hastalarda olmayanlara kıyasla sigara kullanımının daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,005)

Tablo 30: SpA bulgusu olan hastaların SpA bulgusu olmayan hastalarla karşılaştırılması

		SpA bulgusu		
		VAR (N=17)	YOK (N=22)	P değeri
Cinsiyet, n (%)	<i>Erkek</i>	10 (52,6)	9 (47,4)	0,26*
İBH süresi(hafta), ortalama±SD		9±6,65	9±8,28	0,74***
Sigara kullanımı, n (%)	<i>Kullanıyor</i>	4 (57,1)	3 (42,9)	0,005**
	<i>Eski kullanıcı</i>	7 (87,5)	1 (12,5)	
	<i>Kullanmıyor</i>	6 (25)	18 (75)	
İBH Tipi, n (%)	<i>CH</i>	15 (51,7)	14 (48,3)	0,14**
CRP, mg/L		12±14,02	8±9,92	0,66***
Tutulum yeri, n (%)	CH			0,26**
	<i>İleum</i>	0 (0)	2 (100)	
	<i>İleokolon</i>	11 (55)	9 (45)	
	<i>Kolon</i>	2 (50)	2(50)	
	<i>İB</i>	1 (100)	0 (0)	
	<i>İleokolon + İB</i>	1 (100)	0 (0)	
	<i>Perianal</i>	0 (0)	1(100)	
	ÜK			
	<i>Sol kolit</i>	3 (7,7)		
	<i>Pankolit</i>	7 (17,9)		
Cerrahi operasyon öyküsü, n (%)	<i>Var</i>	9 (64,3)	5 (35,7)	0,05*
VDZ tedavisi sırasında artrit/ artralji, n (%)		8 (57,1)	6 (42,9)	0,2*
Vedolizumab tedavisini bırakma, n (%)		5(29,4)	1(4,5)	0,068*
*Pearson Chi-Square, **Fisher's exact test, *** Mann-Whitney U test Kısaltmalar: CH-Crohn hastalığı, ÜK- Ülseratif Kolit ÜK için Montreal sınıflaması E1: proktit, E2: sol kolon tutulumu, E3: yaygın kolit ; Crohn hastalığı için Montreal sınıflaması ; B1: İnflamatuvar tip, B2 stenoizan tip, B3 penetran tip kolit,P-perianal hastalık, L1: Terminal ileum, L2: Kolon, L3: ileokolonik tutulum.				

D- VDZ tedavi seyrinde artrit/artralji gelişimi

VDZ tedavisi sırasında 14 (%35,8) hastada artrit/artralji yakınmasına rastlandı. Bu hastaların sekizinde daha önceden SpA bulgusu mevcuttu. Artrit/artralji belirtileri VDZ tedavisine başlandıktan ortalama 14,12 hafta ($SD \pm 17,22$; min:2, max:52) sonra gözlemlendi. Artrit/artralji olan hastaların 14'ünde VDZ tedavi öncesinde de bu bulgular mevcut olup VDZ tedavisi esnasında 11'nde semptomlar devam etti. VDZ tedavi öncesi artrit/artralji yakınması olmayan hastaların üçünde VDZ tedavisi seyrinde artrit/artralji ortaya çıktı.

Tablo 31: Artrit/artralji yakınmalarının VDZ tedavisi ile ilişkisi

	Artrit/artralji bulgusu olan hastalar (n=14)	
	Tüm hastalarda	SpA bulgusu olan hastalarda
VDZ öncesi yok ancak VDZ seyrinde ortaya çıkıyor	3(%21,4)	2 (%5,9)
VDZ öncesi var ve VDZ seyrinde devam ediyor	11(%78,6)	6 (%23,5)
VDZ öncesi var ve VDZ seyrinde devam etmiyor	5(%35,7)	3(%21,4)

VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji görülen hastaların bu semptomu bulunmayan hastalar ile karşılaştırılmasında tanı yaşı, SpA varlığı, cinsiyet, İBH tipi gibi değişkenler arasında fark tespit edilememiştir (Tablo 32).

VDZ sırasında artrit/artralji gelişen hasta grubunda bu semptomların izlenmediği hasta grubuna kıyasla VDZ'den başka bir tedaviye geçiş daha fazla olmuştur ($p=0,016$). VDZ başlanmadan önce artrit/artraljisi olan hastalarda, VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji görülme sıklığı daha fazladır (Tablo 32).

Tablo 32. VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>		VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji gelişen, n=14 (%35,9)	VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji gelişmeyen, n=25 (%64,1)	p değeri
Cinsiyet, n (%)	<i>Erkek</i>	8 (42,1)	11 (57,9)	0,51*
	<i>Kadın</i>	6 (30)	14 (70)	
İBH tanı yaşı, ortalama±SD		35±18,32	46±14,04	0,27***
Hastalık süresi(hafta), ortalama±SD		10,5±6,89	9±7,99	0,91***
CRP, ortalama±SD		9±16,92	12±7,74	0,98***
Sigara kullanımı, n (%)	<i>Kullanıyor</i>	2 (28,6)	5 (71,4)	1**
	<i>Eski kullanıcı</i>	3 (37,5)	5 (62,5)	
	<i>Kullanmıyor</i>	9 (37,5)	15 (62,5)	
İBH Tipi, n (%)	<i>Crohn</i>	10 (34,5)	19 (65,5)	1**
	<i>Ülseratif Kolit</i>	4 (40)	6 (60)	
HLA-B27	<i>Negatif</i>	5 (83,3)	1 (16,7)	0,01**
	<i>Belirsiz</i>	9 (27,3)	24 (72,7)	
Tutulum yeri, n (%)	Crohn			0,96**
	<i>İleum</i>	1 (50)	1 (50)	
	<i>İleokolon</i>	7 (35)	13 (65)	
	<i>Kolon</i>	1 (25)	3 (75)	
	<i>İB</i>	1 (100)	0 (0)	
	<i>İleokolon + İB</i>	0 (0)	1 (100)	
	<i>Perianal</i>	0 (0)	1 (100)	
	Ülseratif Kolit			
	<i>Sol kolit</i>	1 (33,3)	2 (66,7)	
	<i>Pankolit</i>	3 (42,9)	4 (57,1)	
Montreal Sınıflaması, n (%)	Crohn hastalığı			0,89**
	<i>E2</i>	1 (100)	0 (0)	
	<i>E3</i>	0 (0)	1 (100)	
	<i>L1</i>	1 (100)	0 (0)	
	<i>L1-B2</i>	0 (0)	1 (100)	
	<i>L2</i>	0 (0)	2 (100)	
	<i>L3</i>	7 (38,9)	11 (61,1)	
	<i>L3-B2</i>	0 (0)	1 (100)	
	<i>L3-B3-Fistül</i>	0 (0)	1 (100)	
	<i>L3-B3-P</i>	0 (0)	1 (100)	
	<i>L4</i>	1 (100)	0 (0)	
	<i>P</i>	0 (0)	1 (100)	
	Ülseratif Kolit			

	E2	1 (25)	3 (75)	
	E3	3 (50)	3 (50)	
Cerrahi operasyon öyküsü, n (%)		5 (35,7)	9 (64,3)	0,98*
Vedolizumab tedavisine devam durumu, n (%)	<i>Tedaviye devam edilen</i>	9 (27,3)	24 (72,7)	0,016**
	<i>Diğer tedaviye geçilen</i>	5 (83,3)	1 (16,7)	
Güncel tedavi rejimleri, n (%)	<i>Vedolizumab</i>	8 (25)	24 (75)	0,005**
	<i>Diğer</i>	6 (85,7)	1 (14,3)	
VDZ tedavisi öncesi artrit ya da artralji, n (%)	<i>Var</i>	11 (68,8)	5 (31,3)	0,00*
	<i>Yok</i>	3 (13)	20 (87)	
SpA, n (%)	<i>Var</i>	8 (47,1)	9 (52,9)	0,2*
	<i>Yok</i>	6 (27,3)	16 (27,3)	
SpA tutulum tipi, n (%)	<i>Aksiyel</i>	3 (37,5)	5 (62,5)	0,95**
	<i>Periferik</i>	1 (50)	1 (50)	
	<i>Aksiyel ve periferik</i>	4 (42,9)	4 (57,1)	
	<i>Yok</i>	7 (31,8)	15 (68,2)	
SpA aktivitesi, n (%)	<i>Aktif</i>	5 (55,6)	4 (4,4)	0,35**
	<i>Aseptomatik/Remisyon</i>	3 (37,5)	5 (62,5)	
Mekanik artralji, n (%)		7 (77,8)	2 (22,2)	0,00**
Artrit tipi, n (%)	<i>Monoartrit</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	0,00**
	<i>Oligoartrit</i>	6 (66,7)	3 (33,3)	
	<i>Poliartrit</i>	2 (100)	0 (0)	
Diğer romatizmal hastalık, n (%)		4 (80)	1 (20)	0,04**
Ekstraartiküler belirti, n (%)		1 (25)	3 (75)	1**
Cerrahi operasyon öyküsü, n (%)		5 (35,7)	9 (64,3)	0,98*
*Pearson Chi-Square, **Fisher's exact test, *** Mann-Whitney U test Kısaltmalar: İB-ince bağırsak, Mtx-metotreksat, Ssz-sulfasalazin				

E- Çalışmada VDZ tedavisi sonlandırılan hastaların özeti

Genel grupta toplam 6 (%15,4, %66,6 E) hasta VDZ tedavisini kesmek durumunda kaldı. Bu hastaların dördü İBH aktivitesinin kontrol altına alınamaması ve ikisi de SpA alevlenmesi nedeniyle tedavilerini bıraktılar. Gerek aktif İBH gerekse SpA aktivasyonu nedeniyle VDZ tedavisini bırakan hastaların tamamı CH'dı ve bu hastaların beşinde (%83,3) SpA bulgusu mevcuttu (akSpA, n=2; pSpA, n=1; akSpA+pSpA, n=2).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığının ekstraintestinal belirtileri CH olanların %55'inde ve ÜK olan hastaların %35'inde görülür [107], [108]. Ekstraintestinal manifestasyonların patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, inflame gastrointestinal mukozadan sistemik dolaşıma giren antijenlere veya bağırsaktan hedef organlara proinflamatuvar lökositlerin göçüne karşı bir immün yanıt olduğu düşünülmektedir [1], [109]. İBH hastalarının %2-46'sına ekstra-intestinal tutulum olarak SpA eşlik edebilir [110], [111]. SpA, yaşam kalitesinin düşmesine ve iş göremezliğine yol açabilir [14]. Tedavi edilmezse hem periferik eklemlerde hem de omurgada ciddi eklem deformasyonları görülebilir. Bu nedenle, erken ve yeterli tedavi bu komplikasyonları önleyebileceğinden SpA gelişen hastaların tespiti önemlidir. Bir derlemede; İBH hastalarında havuzlanmış sakroiliit prevalansı %10 olarak saptanmıştır [112]. Çalışmamızda ise VDZ tedavisi alan hastaların %44'ünde (n=17) SpA bulgusu mevcuttu (yaş ortalaması 47,08±15,325 (23-69), %58,8'i E). Bu hasta popülasyonu anti-TNF ajan(lar)a yanıtız, inflamatuvar yükü fazla olan hastalar olduğundan eşlik eden SpA vakası daha fazla izlenmiş olabilir. Ayrıca, gastroenterologların farkındalığının yüksek olması ve SpA açısından tersiyer bir merkez ile iş birliği içerisinde çalışması da SpA prevelansını etkilemiş olabilir. Hastalarımızın ikisinde (%11,8) pSpA, dokuzunda (%52,9) akSpA ve altısında (%35,3) hem aksiyal hem de periferik SpA tanıları vardı. SpA tanılı hastaların %88,2'si CH tanısı ile izlenmekteydi. Literatürde de sakroiliit prevalansı CH'li hastalarda %13, (%1-17), ÜK'li hastalardan %7 (%4-11) daha yüksektir [112]. Hastaların SpA semptom süresi ortalama 13±6,457 (min:6, max:30) aydı. Semptom süresinin rölatif daha kısa olması, hastaların VDZ tedavisinden önce kullandığı anti-TNF ajan, sistemik steroid ve/veya DMARD'ların SpA bulgularını maskeleymiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

SpA bulgusu olan hastaların %53'ünde VDZ tedavisi başlanmadan önce SpA tanısı mevcuttu. Tüm VDZ alan İBH hastalarının abdominopelvik BT'leri retrospektif olarak değerlendirildiğinde ise SpA kliniği olmayan yedi hastada (%17,9) sakroiliit tespit edildi. Bilgisayarlı tomografi taramalarının sakroiliit tanısı için radyograflerden daha üstün olduğu biliyoruz [113]. Abdominal BT taramasında ankiloiz olması veya BT'de toplam erozyon skorunun ≥ 3 olması, sakroiliit açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için yeterli olarak değerlendirilmiştir [114]. 137 İBH hastasının BT'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %25'inde sakroiliiti düşündüren yapısal değişiklikler saptanmıştır [115]. Slobodin ve arkadaşları, BT'de sakroiliak eklemden insidental olarak saptanan erozyon, ankiloiz ve/veya skleroz bulgusunun hastaların yaklaşık %4'ünde olduğunu göstermiştir [27]. İBH hastalarında insidental olarak saptanan sakroiliit bulgusunun klinik önemi henüz değerlendirilmemiştir

ancak subklinik hastalığın progresyonunu durdurmak için tedaviye erken başlamayı sağlayabilir [115], [116]. Bu çalışmada da VDZ hastalarının tümünde (n=39) tedavi öncesi ve/veya sırasında primer olarak İBH nedeniyle çekilmiş abdominopelvik BT görüntülemeleri vardı. Sakroiliak eklemlerin BT ile değerlendirilmesi sonucu 14 (%35,9) hastada sakroiliit tespit edildi ve bu hastaların yarısında yapısal değişiklikler olmasına karşın başka bir SpA bulgusu yoktu. SpA bulgusu olan hastaların %50'sinin subklinik sakroiliitinin olması, VDZ öncesinde kullandıkları anti-TNF ve/veya sistemik steroidin semptomların aşıkâr hale gelmesini suprese etmesiyle de açıklanabilir.

a4b7/MAdCAM-1 yolunun VDZ ile seçici inhibisyonu, sistemik immün yanıtları inhibe etmeden veya SSS T-hücre trafiğini etkilemeden gastrointestinal inflamasyonu iyileştirmektedir [9]. GİS spesifik etki mekanizması sistemik yan etkileri azaltırken, ekstra-intestinal tutulumlarda yetersiz kalma riskini beraberinde getirmektedir. Nitekim; VDZ tedavisi sırasında hastalarımızın yaklaşık üçte birinde artrit/artralji yakınması oldu. Bu hastaların sekizinde daha önceden SpA bulgusu mevcuttu. Artrit/artralji belirtileri VDZ tedavisine başlandıktan ortalama 14,12 hafta (SD±17,22; min:2, max:52) sonra gözlemlendi. Varkas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ortalama 64 gün sonra (en erken 2. haftada) bulgulara alevlenme izlenmiştir [12]. Artrit/artralji olan hastaların 14'ünde VDZ tedavi öncesinde de bu bulgular mevcut olup VDZ tedavisi esnasında %78,5'inde semptomlar devam etti. VDZ tedavi öncesi artrit/artralji yakınması olmayan hastaların üçünde VDZ tedavisi seyrinde artrit/artralji ortaya çıktı. OBSERV-IBD kohortunun post-hoc analizinde de; başlangıçta inflamatuvar artralji/artriti olan 47 vakanın yaklaşık yarısının romatolojik semptomlarında tam remisyon sağlanırken; 34 hastada (%13,9) VDZ tedavisi sırasında inflamatuvar artralji/artrit ortaya çıkmıştır [117]. TNF inhibitör tedaviye yanıtı CH'nda yapılan Faz-3 randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok uluslu, çok merkezli çalışmada; VDZ alan 209 hastanın %5'inde artralji bildirilmiştir [9]. 620 VDZ tedavisi alan ÜK hastasının dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, hastaların %9'unda artralji izlenmiş olup plaseboya benzerdir [10]. VDZ'nin CH'nda indüksiyon ve idame tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için yapılan Faz-3 çalışmasında da; artralji sıklığı %13,5, bel ağrısı %4,7 olarak bildirilmiştir [21].

GEMINI çalışmalarının post-hoc analizinde; CH'nda vedolizumabın yeni/kötüleşen artrit/artralji ile ilişkili olma olasılığı plaseboya göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ([HR], 0.63; %95 güven aralığı [CI], 0.44–0.89). Başlangıçta kortikosteroid kullanan Crohn hastalarının steroid dozundaki azalma, tedaviye bakılmaksızın yeni/kötüleşen artrit/artralji

riskini 7,5 kat artırmıştır. Ancak steroid kesilebilme durumuna ulaşan CH'nda ise artrit/artralji plaseboya kıyasla VDZ ile daha az izlenmiştir [HR, 0.14; %95 GA, 0.05-0.35]. ÜK hastalarında VDZ ve plasebo, yeni/kötüleşen artrit/artraljide benzer bir insidans göstermiştir. Başlangıçta kortikosteroid kullanan ÜK hastalarında artrit/artralji, kortikosteroidsiz duruma ulaşanlarda, steroidlere devam edenlere göre daha olasıdır (HR 2.63 [%95 GA 1.13-6.11]); ancak steroid kesilebilme durumuna ulaşanlarda artrit/artralji insidansı VDZ ve plasebo grubunda benzerdir [9].

Tadbiri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; özellikle CH olan ve önceden AS tanısı almış hastalarda, VDZ tedavisi sırasında inflamatuvar artralji/artrit (%13,9) görülmüştür [117]. Bu çalışmada ise VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji görülen hastalarla periferik eklem yakınması olmayan hastalar karşılaştırıldığında; tanı yaşı, SpA varlığı, cinsiyet, İBH tipi gibi değişkenler arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır. VDZ sırasında artrit/artralji gelişen hasta grubunda bu semptomların izlenmediği hasta grubuna kıyasla VDZ'den başka bir tedaviye geçiş daha fazla olmuştur (p=0,016). VDZ başlanmadan önce artrit/artraljisi olan hastalarda, VDZ tedavisi sırasında artrit/artralji görülme sıklığı daha fazladır. Bunu da VDZ'nin GİS spesifik etki mekanizmasının ekstraintestinal bulguları tedavi etmekte yetersiz kalmasıyla açıklayabiliriz.

SpA bulgusu olan hastalarının altısında (%35,3) VDZ tedavisi öncesinde [monoartrit (n=1), oligoartrit (n=4) ve poliartrit (n=1)] eklem tutulumu mevcuttu. VDZ tedavisi seyrinde periferik artriti olan hastaların dördünde (%66,6) iyileşme gözlenirken ikisi (%33,3) aktif olarak devam etti. İnflamatuvar artralji/artritte tam remisyonunun prediktörleri, spesifik klinik skorlamaya göre İBH'nın remisyonu ve VDZ uygulanmasından önce (<3.5 ay) yakın zamanda inflamatuvar artralji/artrit oluşumudur [117]. Daha önceden artriti olmayan, İBH açısından aktif olan bir hastamızda VDZ seyrinde oligoartrit ortaya çıktı. Oligoartrit, İBH aktivitesi ile poliartrit veya aksiyal tutulumu göre daha iyi korelasyon göstermektedir [5].

VDZ tedavisi sırasında toplam 8 SpA hastası klinik olarak aktif dönemde olarak değerlendirildi. Bu hastalardan yedisi (%87,5) İBH açısından da aktifti. VDZ ile tedavi sırasında kas-iskelet belirtileri yaşayan tüm hastaların daha önce anti-TNF ile tedavi öyküsü vardı ve VDZ ile tedavisinin 12.haftada İBH remisyonda değildi (CH; CHAI>150). Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada; başlangıçta aktif SpA'sı olan 43 hastanın 17'sinde (%39,5) 10 haftalık, 22 hastanın 10'unda (%45,4) 22 haftalık VDZ tedavisinden sonra eklem semptomlarında düzelme bildirilmiştir. Eklem yanıtı ile ilişkili tek

faktörün, bağırsak semptomlarındaki düzelme olduğu gösterilmiştir (10. haftada: OR 8.471, p = 0.05; 22. haftada: OR 5.600, p = 0.08) [118].

Çalışmamızdaki SpA hastalarının %41'nde (n=7) aksiyal semptomlar açısından baskın klinik vardı ve VDZ öncesinde bu hastaların altısı (%85) klinik olarak aktifti. VDZ tedavisi başlandıktan sonra bu aktif hastaların biri inaktif olurken diğerleri aktif olarak devam etti. Öte yandan daha önceden inaktif olan bir hasta VDZ tedavisi seyrinde aktive oldu. VDZ tedavisi sırasında SpA bulguları ortaya çıkan İBH hastalarının 6. aydaki SpA hastalık aktivitesinin değerlendirildiği çalışmada; önceden akSpA tanısı olan bir hasta dışında %80'inde klinik düzelme/remisyon izlenmiştir [12]. Vedolizumabın, $\alpha 4\beta 7$ 'nin bağırsaklara özgü MadCAM-1 ile etkileşime geçip eklemlerde bulunan VCAM-1 ile etkileşmemesi nedeniyle mevcut aksiyal yakınmaların devam ettiğini düşünebiliriz [119].

SpA bulgusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, İBH hastalık süreleri, tutulum yeri, VDZ tedavisi sırasındaki artrit/artralji gibi bulgular açısından benzer olduğu görülmüştür. Buna karşın SpA bulgusu olan hastalarda olmayanlara kıyasla sigara kullanımının daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,005). Sigara içmek, SpA'lı genç hastalarda erken başlangıçlı inflamatuvar bel ağrısı, daha yüksek hastalık aktivitesi ve ileri hastalık riskinde artış ile ilişkilidir [120], [121]. Bizim çalışmamızda da sigara içimi; SpA bulgularının erken ortaya çıkmasını kolaylaştırmış olabilir.

Bu kohortta hastaların dördü İBH aktivitesinin kontrol altına alınamaması ve ikisi de SpA alevlenmesi nedeniyle VDZ tedavilerini bırakmıştır. VDZ tedavisini bırakan hastaların tamamı CH'dı ve bu hastaların beşinde (%83,3) SpA bulgusu mevcuttu (akSpA, n=2; pSpA, n=1; akSpA+pSpA, n=2).

Bu araştırma; TNF inhibitör deneyimli İBH hastalarında VDZ ile ilişkili yeni ortaya çıkan ya da alevlenen artrit/sakroiliit varlığını dökümente etmeyi amaçlayan retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır. İBH'da hem TNFi naif hem de TNFi deneyimli hastalarda kanıtlanmış etkinliğe rağmen $\alpha 4\beta 7$ blokajı, bağırsak düzeyinde tedaviye verilen yanıttan bağımsız olarak bir grup hastada SpA kliniğine yol açabilmektedir [12]. VDZ'ın eklemlere lökosit göçünü azaltması nedeni ile ekleme faydalı olacağı görüşüyle birlikte paradoksal olarak yeni SpA gelişimine veya mevcut SpA'nın alevlenmesine neden olacağı görüşü de mevcuttur. Bunun nedeni ise $\alpha 4\beta 7$ integrinin VDZ-aracılı inhibisyonu sonucu dolaşımda yeniden aktive olan lenfositlerin sinovyal membran dahil dokulara kolayca göç edebilmesi olarak açıklanabilir [12]. Ayrıca tüm

hastaların daha önce eklem belirtilerini kontrol altına almakta yardımcı olan anti-TNF ajanları ve/veya diğer konvansiyonel immunosupresif tedavileri kullanmış olması, yeni oluşan/alevlenen artrit/artralji belirtilerinin önceki tedavi sonlanımına mı, İBH/SpA hastalık aktivitesine mi yoksa VDZ'nin paradoksal etkisine mi sekonder olduğunu ayırt etmemizi zorlaştırmaktadır. VDZ'nin kas-iskelet sistemi üzerindeki net etkisini daha iyi anlayabilmek için, TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması (görüntüleme, hastalık aktivite indeksleri vb gibi verilerde eksiklik) ve az sayıda hasta içermesidir.

İBH hastalarının öncesinde SpA tanısı olsun ya da olmasın VDZ başlanmadan önce ve başladıktan sonra romatolojik açıdan değerlendirilmesinin çok önemli olduğunu söyleyebiliriz. VDZ'nin inflamatuvar eklem belirtilerinden sorumlu olup olmadığıyla ilgili literatür verileri yetersiz ve çelişkili olup bu konu ile ilgili prospektif ve daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] S. L. Arvikar and M. C. Fisher, "Inflammatory bowel disease associated arthropathy," *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*, vol. 4, no. 3, pp. 123–131, 2011, doi: 10.1007/s12178-011-9085-8.
- [2] R. Peluso *et al.*, "Enteropathic spondyloarthritis: From diagnosis to treatment," *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/631408.
- [3] J. Sieper *et al.*, "The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. SUPPL. 2, 2009, doi: 10.1136/ard.2008.104018.
- [4] M. Jonathan S. Levine, MD, and Robert Burakoff, MD, "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease," *Inflamm. Bowel Dis. Fam. Adenomatous Polyposis Clin. Manag. Patients' Qual. Life*, vol. 7, no. 4, p. 235, 2011, doi: 10.1007/88-470-0434-9_7.
- [5] T. R. Orchard, B. P. Wordsworth, and D. P. Jewell, "Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history," *Gut*, vol. 42, no. 3, pp. 387–391, 1998, doi: 10.1136/gut.42.3.387.
- [6] L. Van Praet, F. Van Den Bosch, H. Mielants, and D. Elewaut, "Mucosal inflammation in spondylarthritides: Past, present, and future," *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 13, no. 5, pp. 409–415, 2011, doi: 10.1007/s11926-011-0198-2.
- [7] M. Salmi and S. Jalkanen, "Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 149–156, 1998, doi: 10.1002/ibd.3780040210.
- [8] M. Salmi and S. Jalkanen, "Human Leukocyte Subpopulations from Inflamed Gut Bind to Joint Vasculature Using Distinct Sets of Adhesion Molecules," *J. Immunol.*, vol. 166, no. 7, pp. 4650–4657, 2001, doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4650.
- [9] P. D. William J. Sandborn, M.D., Brian G. Feagan, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., M. D. Stephen Hanauer, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., Bruce E. Sands, M. D. Milan Lukas, M.D., Ph.D., Richard N. Fedorak, M.D., Scott Lee, P. D. Brian Bressler, M.D., Irving Fox, M.D., Maria Rosario, Ph.D., Serap Sankoh, M. D. Jing Xu, Ph.D., Kristin Stephens, B.A., Catherine Milch, and for the G. 2 S. G. and Asit Parikh, M.D., Ph.D., "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease," *The new england journal of medicine*, vol. 369, pp. 711–721, 2013.
- [10] B. G. Feagan *et al.*, "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 8, pp. 699–710, 2013, doi: 10.1056/nejmoa1215734.
- [11] A. Amiot *et al.*, "One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 46, no. 3, pp. 310–321, 2017, doi: 10.1111/apt.14167.
- [12] G. Varkas *et al.*, "An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in

- inflammatory bowel disease: A case series,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 5, pp. 878–881, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210233.
- [13] E. G. L. BYWATERS AND B. M. ANSELL, “ARTHRITIS ASSOCIATED WITH ULCERATIVE COLITIS A CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 17, no. 2, p. 169, 1958.
- [14] Ø. Palm, B. Moum, A. Ongre, and J. T. Gran, “Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: A population study (the IBSEN study),” *J. Rheumatol.*, vol. 29, no. 3, pp. 511–515, 2002.
- [15] J. D. Reveille and M. H. Weisman, “The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 345, no. 6, pp. 431–436, 2013, doi: 10.1097/MAJ.0b013e318294457f.
- [16] S. van der Linden, H. A. Valkenburg, and A. Cats, “Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria,” *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no. 4, pp. 361–8, 1984, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231933>.
- [17] B. Amor, M. Dougados, and M. Mijiyawa, “[Criteria of the classification of spondylarthropathies].,” *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, vol. 57, no. 2, pp. 85–9, Feb. 1990, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181618>.
- [18] M. Dougados *et al.*, “The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy,” *Arthritis Rheum.*, vol. 34, no. 10, pp. 1218–1227, 1991, doi: 10.1002/art.1780341003.
- [19] J. Braun *et al.*, “Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors,” *Arthritis Rheum.*, vol. 41, no. 1, pp. 58–67, 1998, doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<58::AID-ART8>3.0.CO;2-G.
- [20] J. Zochling and E. U. R. Smith, “Seronegative spondyloarthritis,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 24, no. 6, pp. 747–756, 2010, doi: 10.1016/j.berh.2011.02.002.
- [21] S. Hukuda *et al.*, “Spondyloarthropathies in Japan: Nationwide questionnaire survey performed by the Japan ankylosing spondylitis society,” *J. Rheumatol.*, vol. 28, no. 3, pp. 554–559, 2001.
- [22] G. S. Boyer *et al.*, “Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos,” *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2292–7, Dec. 1994, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699631>.
- [23] F. Onen *et al.*, “Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey,” *J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 2, pp. 305–309, 2008.
- [24] O. Yenal, O. N. Usman, K. Yassa, A. Uyar, and S. Agbaba, “[Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years],” *Z. Rheumatol.*, vol. 36, no. 9–10, pp. 294–8, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/303850>.
- [25] N. Çakir *et al.*, “The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study,”

- Rheumatol. Int.*, vol. 32, no. 4, pp. 895–908, 2012, doi: 10.1007/s00296-010-1699-4.
- [26] C. Stolwijk, A. Boonen, A. van Tubergen, and J. D. Reveille, “Epidemiology of Spondyloarthritis,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 38, no. 3, pp. 441–476, 2012, doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.003.
- [27] G. Slobodin, I. Rosner, D. Rimar, N. Boulman, M. Rozenbaum, and M. Odeh, “Ankylosing spondylitis: Field in progress,” *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 14, no. 12, pp. 763–767, 2012.
- [28] E. Feldtkeller, J. Bruckel, and M. A. Khan, “Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 12, no. 4, pp. 239–247, 2000, doi: 10.1097/00002281-200007000-00002.
- [29] F. J. Jiménez-Balderas and G. Mintz, “Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men,” *J. Rheumatol.*, vol. 20, no. 12, pp. 2069–72, Dec. 1993, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516975>.
- [30] M. P. Ranjith and R. Divya, “A case of ankylosing spondylitis and discussion of the literature,” *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 7, no. 6, pp. 1180–1182, 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/5219.3050.
- [31] E. Feldtkeller, M. A. Khan, D. Van Der Heijde, S. Van Der Linden, and J. Braun, “Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis,” *Rheumatol. Int.*, vol. 23, no. 2, pp. 61–66, 2003, doi: 10.1007/s00296-002-0237-4.
- [32] Y. Kabasakal, S. L. Garrett, and A. Calin, “The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis. A controlled study,” *Br. J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 7, pp. 660–663, 1996, doi: 10.1093/rheumatology/35.7.660.
- [33] H. B. Ball G, “Ankylosing spondylitis with widespread arteritis,” *Arthritis Rheum*, vol. 9, p. 730, 1966.
- [34] S. Van Der Linden, H. Valkenburg, and A. Cats, “The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: A family and population study,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 22, no. 3, pp. 18–19, 1984, doi: 10.1093/rheumatology/XXII.suppl_2.18.
- [35] Taurog J., *The Spondyloarthritides*, 17th ed. Harrison’s Princ. Intern. Med.
- [36] M. A. Brown *et al.*, “Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment,” *Arthritis Rheum.*, vol. 40, no. 10, pp. 1823–1828, 1997, doi: 10.1002/art.1780401015.
- [37] D. M. Evans *et al.*, “Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility,” *Nat. Genet.*, vol. 43, no. 8, pp. 761–767, 2011, doi: 10.1038/ng.873.
- [38] Jür. Braun *et al.*, “Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 38, no. 4, pp. 499–505, 1995, doi: 10.1002/art.1780380407.
- [39] R. J. François, L. Neure, J. Sieper, and J. Braun, “Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: Detection of tumour necrosis factor α

- in two patients with early disease and transforming growth factor β in three more advanced cases,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, no. 6, pp. 713–720, 2006, doi: 10.1136/ard.2005.037465.
- [40] K. K. Amrami, “Imaging of the Seronegative Spondyloarthropathies,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 50, no. 4, pp. 841–854, 2012, doi: 10.1016/j.rcl.2012.04.010.
- [41] A. A. Luong and D. C. Salonen, “Imaging of the seronegative spondyloarthropathies,” *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 2, no. 4, pp. 288–296, 2000, doi: 10.1007/s11926-000-0065-z.
- [42] C. Salvarani and W. Fries, “Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, no. 20, pp. 2449–2455, 2009, doi: 10.3748/wjg.15.2449.
- [43] E. Hermann, K.-H. Meyer zum Büschenfelde, B. Fleischer, and D. T. Y. Yu, “HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis,” *Lancet*, vol. 342, no. 8872, pp. 646–650, Sep. 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)91760-J.
- [44] J. A. Smith, E. Märker-Hermann, and R. A. Colbert, “Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 20, no. 3, pp. 571–591, 2006, doi: 10.1016/j.berh.2006.03.001.
- [45] R. L. Allen, C. A. O’Callaghan, A. J. McMichael, and P. Bowness, “Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure,” *J. Immunol.*, vol. 162, no. 9, pp. 5045–8, 1999, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227970>.
- [46] A. Bal, E. Unlu, G. Bahar, E. Aydog, E. Eksioglu, and R. Yorgancioglu, “Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 26, no. 2, pp. 211–215, 2007, doi: 10.1007/s10067-006-0283-5.
- [47] J. Gratacós *et al.*, “Serum cytokines (IL-6, Tnf- α , IL-1 β and Ifn- γ) in ankylosing spondylitis: A close correlation between serum il-6 and disease activity and severity,” *Rheumatology*, vol. 33, no. 10, pp. 927–931, 1994, doi: 10.1093/rheumatology/33.10.927.
- [48] C. T. Chou, A. P. Huo, H. N. Chang, C. Y. Tsai, W. S. Chen, and H. P. Wang, “Cytokine Production from Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Ankylosing Spondylitis and Their First-Degree Relatives,” *Arch. Med. Res.*, vol. 38, no. 2, pp. 190–195, 2007, doi: 10.1016/j.arcmed.2006.09.008.
- [49] H. Appel *et al.*, “Analysis of IL-17+cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 13, no. 3, pp. 1–9, 2011, doi: 10.1186/ar3370.
- [50] B. Sonel, H. Tutkak, and N. Düzgün, “Serum levels of IL-1beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies,” *Jt. Bone Spine*, vol. 69, no. 5, pp. 463–467, 2002, doi: 10.1016/S1297-319X(02)00431-1.

- [51] M. Flodström-Tullberg, Y. T. Bryceson, F. D. Shi, P. Höglund, and H. G. Ljunggren, "Natural killer cells in human autoimmunity," *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 21, no. 6, pp. 634–640, 2009, doi: 10.1016/j.coi.2009.09.012.
- [52] M. López-Botet, L. Moretta, and J. Strominger, "NK-cell receptors and recognition of MHC class I molecules," *Immunol. Today*, vol. 17, no. 5, pp. 212–214, 1996, doi: 10.1016/0167-5699(96)30009-1.
- [53] N. Azuz-Lieberman *et al.*, "The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis," *Int. Immunol.*, vol. 17, no. 7, pp. 837–845, 2005, doi: 10.1093/intimm/dxh270.
- [54] D. Wendling, "Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem," *Jt. Bone Spine*, vol. 73, no. 6, pp. 584–586, 2006, doi: 10.1016/j.jbspin.2006.04.004.
- [55] B. J. Linden S, Heijde D Van Der, *Ankylosing Spondylitis*, Seventh ed. Kelley's text B. Rheumatol., 2005.
- [56] S. Garrett, T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, and A. Calin, "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index," *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2286–91, Dec. 1994, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699630>.
- [57] Y. B. Ay S, Kutlay S, Kurtais S, "Ankilozan Spondilitli Hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması," vol. 19, p. 139, 2004.
- [58] J. T. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallone P, "A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index," in *Classic Papers in Rheumatology*, 1994, pp. 21:2281–5.
- [59] T. R. Jenkinson, P. A. Mallorie, H. C. Whitelock, L. G. Kennedy, S. L. Garrett, and A. Calin, "Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index," *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 9, pp. 1694–8, Sep. 1994, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799351>.
- [60] Amor B., "Reiter's syndrome: diagnosis and clinical features," *Rheum Dis Clin North Am.*, vol. 24, p. 677, 1998.
- [61] "Cuellar ve ark., 1994.pdf."
- [62] S. Harris, E. D., Ruddy, *Psoriatic Arthritis.*, in *Textbook of Rheumatology*. 1993.
- [63] A. L. J. Ogilvie *et al.*, "Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor- α antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate," *Br. J. Dermatol.*, vol. 144, no. 3, pp. 587–589, 2001, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04089.x.
- [64] B. Xia, J. B. A. Crusius, S. G. M. Meuwissen, and A. S. Peña, "Inflammatory bowel disease: Definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies," *World J. Gastroenterol.*, vol. 4, no. 1–6, pp. 446–458, 1998, doi: 10.3748/wjg.v4.i5.446.
- [65] X. Bossuyt, "Serologic markers in inflammatory bowel disease," *Clin. Chem.*, vol. 52, no. 2, pp. 171–181, 2006, doi: 10.1373/clinchem.2005.058560.

- [66] Dağlı U., “İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının epidemiyolojisi,” in *İnflamatuvar Bağırsak Hast. Derneği El Kitabı*, 2006, p. 10.
- [67] G. P. Rubin, A. P. S. Hungin, P. J. Kelly, and J. Ling, “Inflammatory bowel disease: Epidemiology and management in an English general practice population,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, no. 12, pp. 1553–1559, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00886.x.
- [68] B. Ülker, A., Parlak, E., Dağlı, Ü., Tezel, A., Alkım, C., & Şahin, “Epidemiology of inflammatory bowel disease,” *Turkish J. Gastroenterol.*, vol. 10(1), pp. 55–59, 1999.
- [69] A. Tezel, G. Dökmeci, M. Eskiocak, H. Ümit, and A. R. Soylu, “Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey,” *J. Int. Med. Res.*, vol. 31, no. 2, pp. 141–148, 2003, doi: 10.1177/147323000303100211.
- [70] Tözün N and Turkish IBD study Group, “IBD in Turkey in Syllabus of the 7 th Turkish Japanese Gastroenterol,” 2000.
- [71] Nazlıgül Y., “Epidemiyoloji,” *Türkiye Klin. İnflamatuvar Bağırsak Hast. Özel Sayısı*, vol. 1, pp. 1–3, 2005.
- [72] P. D., “Inflammatory bowel disease,” *N. Engl. J. Med.*, p. 417, 2002.
- [73] C. Tysk, E. Lindberg, G. Jarnerot, and B. Floderus-Myrhed, “Ulcerative colitis and Crohn’s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking,” *Gut*, vol. 29, no. 7, pp. 990–996, 1988, doi: 10.1136/gut.29.7.990.
- [74] J. P. Hugot *et al.*, “Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn’s disease,” *Nature*, vol. 411, no. 6837, pp. 599–603, 2000, doi: 10.1038/35079107.
- [75] Yücesoy M., “İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve patogenezi,” *Türkiye Klin. İnflamatuvar Bağırsak Hast. Özel Sayısı*, vol. 134, pp. 4–9, 2005.
- [76] Shanahan F., “Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important?,” *Gastroenterology*, vol. 107:586, p. 91, 1994.
- [77] B. M. E. Neurath, I. Fuss, B. L. Kelsall, E. Sti, and W. Strober, “A n t i b o d i e s to Interleukin 12 A b r o g a t e Established E x p e r i m e n t a l Colitis in Mice,” vol. 182, no. November, 1995.
- [78] I. Monteleone, P. Vavassori, L. Biancone, G. Monteleone, and F. Pallone, “Immunoregulation in the gut: Success and failures in human disease,” *Gut*, vol. 50, no. SUPPL. 3, pp. 60–64, 2002, doi: 10.1136/gut.50.suppl_3.iii60.
- [79] M. Nayar and J. M. Rhodes, “Management of inflammatory bowel disease,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 80, no. 942, pp. 206–213, 2004, doi: 10.1136/pgmj.2003.013722.
- [80] S. L. Lukacs, N. W., Chensue, S. W., Strieter, R. M., Warmington, K., & Kunkel, “Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF- α inducible intercellular adhesion molecule-1,” *J. Immunol.*, vol. 152(12), 1994.
- [81] S. Arslan *et al.*, “Clinical outcome of Crohn’s disease treated with infliximab,” *Hepatogastroenterology*, vol. 50, no. 52, pp. 952–6, [Online]. Available:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845957>.

- [82] F. Cominelli, C. C. Nast, A. Duchini, and M. Lee, "Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis," *Gastroenterology*, vol. 103, no. 1, pp. 65–71, 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)91096-M.
- [83] Kirsner JB, *Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease*, 5 th Editi., vol. 2. Philedelphia: WB Saunders Company, 1995.
- [84] J. M. M. Evans, A. D. McMahon, F. E. Murray, D. G. McDevitt, and T. M. MacDonald, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease," *Gut*, vol. 40, no. 5, pp. 619–622, 1997, doi: 10.1136/gut.40.5.619.
- [85] R. M. Nakamura, M. Matsutani, and M. Barry, "Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease," *Clin. Chim. Acta*, vol. 335, no. 1–2, pp. 9–20, 2003, doi: 10.1016/S0009-8981(03)00286-9.
- [86] A. J. Wakefield, A. M. Sawyerr, M. Hudson, A. P. Dhillon, and R. E. Pounder, "Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 36, no. 8, pp. 1147–1150, 1991, doi: 10.1007/BF01297463.
- [87] E. Lindberg, C. Tysk, K. Andersson, and G. Jarnerot, "Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study," *Gut*, vol. 29, no. 3, pp. 352–357, 1988, doi: 10.1136/gut.29.3.352.
- [88] B. M. Calkins, "A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 34, no. 12, pp. 1841–1854, 1989, doi: 10.1007/BF01536701.
- [89] H. S. Odes *et al.*, "Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 46, no. 8, pp. 1717–1721, 2001, doi: 10.1023/A:1010609722315.
- [90] S. Reif, I. Klein, F. Lubin, M. Farbstein, A. Hallak, and T. Gilat, "Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease," *Gut*, vol. 40, no. 6, pp. 754–760, 1997, doi: 10.1136/gut.40.6.754.
- [91] H. S. Lee *et al.*, "Appendectomy and the clinical course of ulcerative colitis: A retrospective cohort study and a nested case-control study from Korea," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 30, no. 3, pp. 470–477, 2015, doi: 10.1111/jgh.12707.
- [92] Hermon-Taylor J., "Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease," *Gut*, vol. 49, pp. 755–757, 2001.
- [93] E. A. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, "Appendectomy and protection against ulcerative colitis," *N. Engl. J. Med.*, pp. 223–224, 2001.
- [94] W. L. Truelove S, "Cortisone in Ulcerative Colitis," *Br. Med. J.*, vol. 8, p. 1041, 1955, doi: 10.1136/bmj.2.4952.1386-b.
- [95] G. Bamias, M. R. Nyce, S. A. De La Rue, and F. Cominelli, "New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease," *Ann. Intern. Med.*, vol. 143, no. 12, pp. 895–

- 904, 2005, doi: 10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00007.
- [96] Sands BE, *Crohn's Disease. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Eighth ed. Saunders, 2006.
 - [97] E. G. Vilela, H. O. da Gama Torres, F. P. Martin, M. de Lourdes de Abreu Ferrari, M. M. Andrade, and A. S. da Cunha, "Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 9, pp. 872–881, 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i9.872.
 - [98] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel, "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications," *Gut*, vol. 55, no. 6, pp. 749–753, 2006, doi: 10.1136/gut.2005.082909.
 - [99] Jewel DP, *Ulcerative Colitis*. 1998.
 - [100] F. et al. De Keyser, "Bowel Inflammation and," *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 24, no. 4, pp. 785–813, 1998.
 - [101] H. M. Jose ÁFA, "Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease," vol. 9, pp. 124–33, 2008.
 - [102] R. W. Chapman, M. Cottone, W. S. Selby, H. A. Shepherd, S. Sherlock, and D. P. Jewell, "Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis," *Gut*, vol. 27, no. 1, pp. 86–91, 1986, doi: 10.1136/gut.27.1.86.
 - [103] Chapman R., *Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel Disease*, Third ed. Churchill Livingstone, 1999.
 - [104] N. Turkcapar *et al.*, "The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease," *Rheumatol. Int.*, vol. 26, no. 7, pp. 663–668, 2006, doi: 10.1007/s00296-005-0044-9.
 - [105] Weiss A., *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, in Inflammatory Bowel Disease*. 1999.
 - [106] H. Toyoda *et al.*, "Distinct associations of HLA Class II genes with inflammatory bowel disease," *Gastroenterology*, vol. 104, no. 3, pp. 741–748, 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)91009-7.
 - [107] F. T. Veloso, "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome?," *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 22, pp. 2702–2707, 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
 - [108] M. Zippi *et al.*, "Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 46, pp. 17463–17467, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17463.
 - [109] S. R. Vavricka, A. Schoepfer, M. Scharl, P. L. Lakatos, A. Navarini, and G. Rogler, "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 21, no. 8, pp. 1982–1992, 2015, doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
 - [110] I. Olivieri *et al.*, "Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting

- spondyloarthritis and inflammatory bowel disease,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 8, pp. 822–830, 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.003.
- [111] M. Harbord *et al.*, “The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 10, no. 3, pp. 239–254, 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- [112] M. C. Karreman, M. C. Karreman, J. J. Luime, J. M. W. Hazes, A. E. A. M. Weel, and A. E. A. M. Weel, “The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 11, no. 5, pp. 631–642, 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.
- [113] M. Geijer, G. G. Gthlin, and J. H. Gthlin, “Observer variation in computed tomography of the sacroiliac joints: A retrospective analysis of 1383 cases,” *Acta radiol.*, vol. 48, no. 6, pp. 665–671, 2007, doi: 10.1080/02841850701342146.
- [114] J. Chan, I. Sari, D. Salonen, M. S. Silverberg, N. Haroon, and R. D. Inman, “Prevalence of Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease Using a Standardized Computed Tomography Scoring System,” *Arthritis Care Res.*, vol. 70, no. 5, pp. 807–810, 2018, doi: 10.1002/acr.23323.
- [115] J. Gotler, M. M. Amitai, M. Lidar, D. Aharoni, G. Flusser, and I. Eshed, “Utilizing MR enterography for detection of sacroiliitis in patients with inflammatory bowel disease,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 42, no. 1, pp. 121–127, 2015, doi: 10.1002/jmri.24762.
- [116] D. H. Bruining, H. A. Siddiki, J. G. Fletcher, W. J. Tremaine, W. J. Sandborn, and E. V. Loftus, “Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn’s disease detected with CT enterography,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 14, no. 12, pp. 1701–1706, 2008, doi: 10.1002/ibd.20529.
- [117] S. Tadbiri *et al.*, “Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 47, no. 4, pp. 485–493, 2018, doi: 10.1111/apt.14419.
- [118] F. S. Macaluso *et al.*, “The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 50, no. 7, pp. 675–681, 2018, doi: 10.1016/j.dld.2018.02.013.
- [119] T. Wyant, E. Fedyk, and B. Abhyankar, “An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 10, no. 12, pp. 1437–1444, 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw092.
- [120] F. Atzeni *et al.*, “Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 1, pp. 20–23, 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.006.
- [121] C. Ott and J. Scholmerich, “Extraintestinal manifestations and complications in IBD,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 10, pp. 585–595, 2013, doi: 10.1038/nrgastro.2013.117.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

Sayın Prof.Dr. İsmail Sarı

Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5904-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vedolizumab Alan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Spondiloartrit ile İlişkili Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. İsmail Sarı Romatoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/10-45	Tarih:29.03.2021			
	Prof.Dr. İsmail Sarı'nın sorumlusu olduğu "Vedolizumab Alan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Spondiloartrit ile İlişkili Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu