



ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA İRRİTABL BARSAK SENDROMU SIKLIĞI

The Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Patients with Ankylosing Spondylitis

Okan AVCI¹ , Rafet METE² , Dilek SOLMAZ³ 

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği, Tekirdağ, TÜRKİYE.

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Gastroenteroloji Polikliniği, Tekirdağ, TÜRKİYE.

³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, İzmir, TÜRKİYE.

Çalışmamız daha önce 2015 yılında Eular (European League Against Rheumatism) kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Araştırma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 2014.07.02.01 protokol numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Öz

Amaç: İrritabl barsak sendromu (İBS), barsak alışkanlıklarında değişim ve kronik karın ağrısı ile karakterize bağırsağın fonksiyonel bir hastalıktır. İBS' nin Romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar patolojilerle artmış birlikteliğine rağmen, patofizyolojisinde inflamasyonun rolü netleştirilebilmiş değildir. Ankilozan Spondilit (AS) başlıca aksiyel iskelet sistemini tutan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı AS' de İBS sıklığını tespit etmek ve bunun başta hastalık aktivitesi olmak üzere diğer faktörlerle ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi romatoloji kliniğindeki 145 AS tanılı hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile birlikte hastalık aktivitesi ve biyolojik ilaç kullanımı kaydedildi. ROMA III kriterlerine göre İBS tanısı ve tipi incelendi.

Bulgular: AS hastalarındaki İBS sıklığı %31.7 idi. İBS sıklığı hastalık aktivitesi yüksek olan (BASDAI>4) ve biyolojik ajan tedavisi alanlarda anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$ ve $p: 0.01$ sırasıyla). Cinsiyetler arasında İBS kadın hastalarda, yaşa göre ise genç hastalarda (<50 yaş) anlamlı şekilde yüksekti ($p: 0.012$ ve $p<0.01$ sırasıyla).

Sonuç: İBS; AS hastalarında normal popülasyona kıyasla daha yüksek (%31.7) tespit edildi. AS hastalık aktivite skoru ile İBS arasındaki ilişki patogeneizde inflamasyonun etkisini düşündürdü. Sonuç olarak özellikle hastalık aktivitesi yüksek olan AS hastalarında gastroenterolojik şikayetler sorgulanmalı, sık bir komorbidite olan İBS takip sürecinde göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: İrritabl barsak sendromu, Ankilozan spondilit, inflamasyon.

Abstract

Aim: Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disease, characterized by altered bowel habits and chronic abdominal pain. IBS has an increased association with inflammatory pathologies such as rheumatoid arthritis (RA), but the role of inflammation in the pathophysiology of IBS hasn't been clarified yet. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of the axial skeleton. The aim of our study is to determine the frequency of IBS in AS, and to reveal its relationship with other factors, primarily with disease activity.

Materials and Methods: 145 patients with AS in the rheumatology clinic of Namık Kemal University were included. Along with demographic, clinical and laboratory data of the patients, disease activity and biologic drug use were recorded. The diagnosis and type of IBS were examined according to ROME III criteria.

Results: Prevalence of IBS in patients with AS was 31.7%. Frequency of IBS was significantly higher in higher disease activity group (BASDAI>4) and in patients treated with biological agents (p values <0.001, 0.010, respectively). IBS was significantly higher in female patients by gender and young patients (<50) by age ($p: 0.012$ and $p: 0.01$ respectively).

Conclusion: IBS, when compared to the normal population, was found to be higher (%31,7) in patients with AS. The relationship between AS disease activity score and IBS suggests the effect of inflammation in pathogenesis. As a result, in patients with AS, especially with high disease activity, gastroenterological complaints should be questioned; and IBS as frequent comorbidity, shouldn't be ignored in the follow-up.

Keywords: Irritable bowel syndrome, Ankylosing spondylitis, inflammation.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Okan AVCI
Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Onkoloji
Polikliniği / Tekirdağ / TÜRKİYE
E-posta: drokanavci@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 21.01.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 10.04.2020

GİRİŞ

İBS, organik bir patoloji olmaksızın karın ağrısı ya da karında rahatsızlık hissinin dışkılama alışkanlığında değişikliklerle birlikte olması ile karakterize bağırsağın kronik bir rahatsızlığıdır. Ülkeler arasında farklılıklar görülmekle birlikte dünya genelinde %10 ile %15 arasında değişen sıklıkta görülür^{1,2}. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir³. İBS benzer mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülen fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, gastroesofageal reflü hastalığı ve depresyon, anksiyete ve somatizasyon gibi psikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir⁴⁻⁸.

İBS patofizyolojisinde inflamasyonun etkinliğini inceleyen çalışmalarda inflamasyonun rolü olduğuna dair önemli bulgular elde edilmekle beraber, bu konuda henüz kesin görüş birliği sağlanabilmiş değildir⁹⁻¹². Bu bağlamda daha önce inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda İBS sıklığı incelenmiş ve topluma göre prevalansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RA ve SLE hastalarında İBS eşlik etmesi durumunda hastalık aktivite skorlarının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{13, 14}.

Aksial spondiloartrit (axSpA) sıklıkla 45 yaşından önce görülen, kronik karakterde bel ağrısı ile karakterize potansiyel olarak fonksiyon kaybı ile giden omurganın inflamatuvar artritidir. axSpA hastalığı ile inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve axSpA hastalarının %5-10' unda İBH görülmektedir. Bunun dışında >50% AS hastası ise sık karın ağrısı/diyare tarif etmektedir. Bu durum İBS benzeri barsak hastalıklarının araştırılmasını akla getirmektedir. Ayrıca İBS ile benzer mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülen fibromiyalji de AS hastalarında artmış sıklıkta görülmektedir¹⁵. Yakın zamanlı bir çalışmada ise aksial spondiloartropati hastalarında İBS semptomlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁶.

Biz de kliniğimizde AS tanısı ile takip edilen hastalarda İBS sıklığını ortaya koymayı ve bunun başta hastalık aktivitesi ile olmak üzere diğer faktörlerle ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METODLAR

Çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Haziran 2014 – Aralık 2014 tarihleri arasında romatoloji kliniğinde takip edilen modifiye New York kriterlerine¹⁷ göre AS tanısı olan ardışık 145 hasta dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 2014.07.02.01 protokol numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Kurul tarafından onaylanan protokole göre, tüm hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak izinleri alındı. Hastalar ile standart bir form kullanılarak yaklaşık 30 dakika süreyle görüşme yapıldı. Hastaların kendilerinden ve dosya kayıtlarından demografik verileri, başvuru sırasında gözlenen klinik bulguları ve tedavi hakkında verileri kaydedildi. Hastaların fonksiyonel durumları BASFI ile¹⁸, hastalık aktiviteleri ise BASDAI¹⁹ ile değerlendirildi. Ardından her hastada bir form yardımıyla ROMA III kriterlerine göre İBS tanısı ve tipi sorgulandı.

Tüm istatistik analizler SPSS istatistik paketi (Version 25 SPSS inc, Chicago, USA) yardımıyla yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılmadığı görülmesi üzerine iki grup arasında karşılaştırmalarda

Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

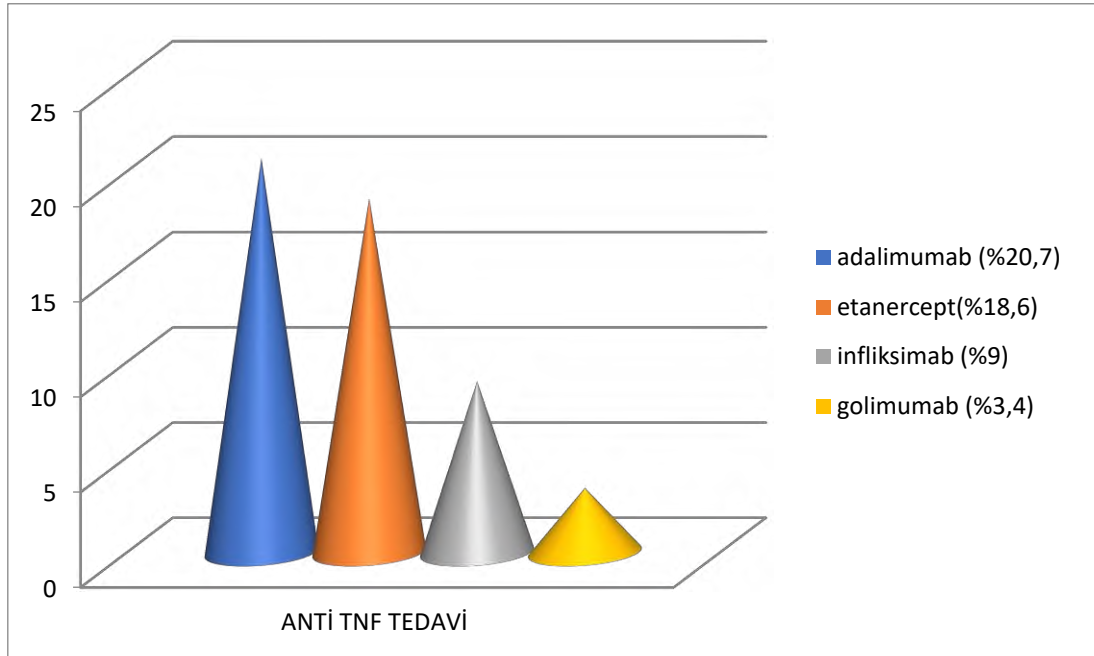
Toplam 145 hasta incelendi, 105 (72.4%) 'i erkekti. Ortalama yaş 40.2 idi. 113 hasta (78%) aktif sigara içicisi idi. Ortalama eğitim süresi 8.75 yıl idi. Ortalama CRP değeri 13.02 iken ortalama sedimentasyon hızı 26.14 mm/saat idi. Eğitim süresi incelendiğinde ortalama 8,75 yıl (min 0- max 19 yıl) olarak tespit edildi. Tablo 1'de AS hastalarının klinik özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Hastalarda AS ile ilgili klinik özellikler

Ortalama semptom başlangıç yaşı ± SD	25.48 ± 8.99
Ortalama hastalık tanı yaşı ± SD	32.5 ± 10.25
Üveit sıklığı, n; %	19; 13.1
Psöriazis sıklığı, n; %	7; 4.8
İBH, n; %	12; 8
Anti TNF kullanım oranı n; %	37; 25.5
HLA B27 sıklığı n; %	115; 79,6
Ortalama BASDAI ± SD	3.46 ± 2.18
Ortalama BASFI ± SD	3.20 ± 2.53

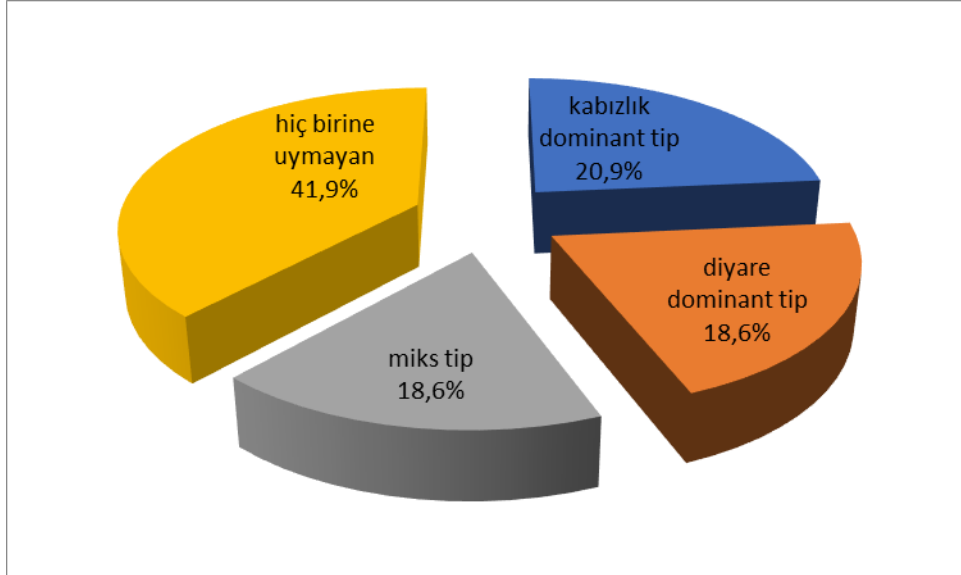
(İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktörü, HLA B27: Human Lökosit Antijen B27, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)

AS ortalama tanı gecikme süresi ortalama 7.02 yıl ± 7.77 idi. AS hastalarında HLA B27 sıklığı 79.6% idi. İlaç kullanımı sorgulandığında hastaların 56.4%'ü sadece non steroid ilaç kullanmaktaydı. Biyolojik tedavi oranı tek başına ve kombine olarak toplam 27.8% idi. Alt grup analizlerinde ise adalimumab ve etanercept'in daha yoğun kullanıldığı görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. "Anti-TNF" tedavi oranları

Hastaların BASDAI ortalaması 3.46, BASFI ortalaması ise 3,2 idi. AS hastalarındaki İBS sıklığı 31.7% olarak saptandı. İBS tiplerinin dağılımı şekilde verilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Tüm hastalarda İBS tiplerinin dağılımı

İBS sıklığı hastalık aktivitesi, biyolojik ajan tedavisi, cinsiyet ve yaşa göre ayrı ayrı sorgulandı (Tablo 2). Basdai skoru aktif olanlarda, biyolojik tedavi alanlarda, kadınlarda ve ≤ 50 yaş hastalarda İBS sıklığı anlamlı şekilde yüksekti (p : $<0,001$; $0,01$; $0,01$ ve $0,02$ sırasıyla).

Tablo 2. Basdai skoru, biyolojik tedavi, cinsiyet ve yaşa göre İBS sıklığı

		İBS, %(n)		
		VAR	YOK	
Basdai	Aktif (>4)	52 (26)	48 (24)	p : $<0,001$
	İnaktif (<4)	21 (20)	79 (75)	
Biyolojik Tedavi	Alan	41 (31)	59 (44)	p : $0,01$
	Almayan	21 (15)	79 (55)	
Cinsiyet	Erkek	25 (27)	75 (79)	p : $0,01$
	Kadın	47 (19)	53 (21)	
Yaş	>50	20 (2)	80 (8)	p : $0,02$
	≤ 50	32 (44)	68 (91)	

TARTIŞMA

Çalışmamıza modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda Roma III kriterleri doğrultusunda İBS varlığı ve tipi sorgulandı. İBS erkek, kadın, genç ve yaşlı olmak üzere toplumun her kesimini etkileyebilmektedir. Bununla birlikte kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde İBS kadın AS hastalarında görece daha sık idi (p : $0,01$). Lovell ve arkadaşlarının İBS' nin global prevalansı ve risk faktörlerini inceledikleri meta analiz sonuçlarına göre İBS kadınlarda erkeklere göre daha sıklı (OR, 1.67; % 95 CI, 1.53-1.82) ². Kuzey Amerika bazlı sistematik derlemelerde ise kadın erkek oranı 2: 1 olarak tespit edilmiştir ²⁰.

Bizim çalışmamızda İBS oranı %31.7 çıktı. Şimdiye kadar literatürde AS hastalarında direk olarak İBS sıklığını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu oran genel toplum prevalansına göre beklendiği şekilde yüksekti. Genel prevalans çalışmalarından birinde Hungin ve arkadaşları ¹ Avrupa'da ki sıklığı inceledi. 8 Avrupa ülkesinde yaklaşık 40,000 hastanın incelendiği çalışmada ülkeler arasında değişmekle beraber genel prevalans %11,5 (%6,2-12) olarak saptandı. Kuzey Amerika prevalansının incelendiği popülasyon bazlı çalışmalarda ise İBS ortalama %10-15 arasında görüldü ²¹⁻²⁴. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarına yapılan başvuruların incelendiği büyük ölçekli bir çalışmada 7520 hasta incelendi. Özden ve arkadaşlarının ²⁵ yaptığı çalışma 32 farklı ilde yürütüldü. Hastalar

başvurudaki ana yakınmalarına göre gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra GİS dışı yakınmalarla başvuran 5363 kişi arasından rastgele seçilen 742 olgu İBS varlığı açısından tarandı. 141' inde (%19) İBS mevcuttu. Yurdumuzda yapılan diğer bir çalışma Sivas bölgesinde yürütülmüş ve sonuç benzer şekilde %19.1 olarak bulunmuştur ²⁶.

Genel olarak İBS' nin depresyon, anksiyete, kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji gibi psikosomatik hastalıklarla benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaştığı düşünülmektedir ve İBS ile bu hastalıkların artmış birlikteliği bilinmektedir. Sperber ve arkadaşları 1999 yılında İBS ile fibromiyalji arasındaki ilişkiyi inceledi. 79 İBS, 72 kontrol ve ayrıca 100 fibromiyalji hastası incelendi. İBS hastalarının 25' inde (%31.6) fibromiyalji tespit edildi ki bu rakam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek idi ($p<0,001$). 100 fibromiyalji hastasının ise 32' sinde (%32) İBS mevcuttu ²⁷.

İBS' nin daha iyi bilinen psikomatik kökeni dışında hastalığın patogenezinde inflamasyonun rolü de uzun süredir araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgili ilk veriler Chadwick ve arkadaşlarına ait. Yaptıkları çalışmada 77 İBS hastası incelendi. 31 hastada kolonda mikroskopik inflamasyon gösterilirken, 8 hasta lenfositik kolit kriterlerini karşılıyordu. Ek olarak 'normal' histoloji grubunda da intraepitelyal lenfosit oranında artış ve beraberinde lamina propriada CD3+ ve CD25+ hücrelerde artış gösterildi. Tüm bunlar İBS' de immün aktivasyonun varlığına dair kanıtlar ortaya koymuş oldu ¹⁰. Ayrıca Tornblom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ciddi İBS tanılı 10 hastanın jejunal biopsileri incelendi. 9 hastada myenterik plexusda artmış lenfosit infiltrasyonu, 6 hastada ise nöron dejenerasyonu gösterildi ¹². Mast hücreleri üzerinden yürütülen çalışmalarda da İBS hastalarında terminal ileum, jejunum ve kolonda mast hücre sayısının arttığı gösterildi ^{28, 29}. Ayrıca kolonik sinirlerin proksimalinde aktive mast hücre varlığı ile abdominal ağrı arasında bir ilişki de ortaya kondu ²⁸.

Bu bilgilerle paralel olacak şekilde Halpin ve arkadaşları ³⁰ iltihabi barsak hastalığında (İBH) İBS sıklığını meta-analiz yaparak inceledi ve dikkat çekici bulgular elde ettiler. 13 çalışma ve 1703 hasta değerlendirildi. İBH' de ortalama İBS sıklığı %39 idi. Remisyonda olan İBH hastalarında oran %35 iken, aktif hastalıkta İBS sıklığı %44 idi. Crohn hastalığında %46 iken, Ülseratif Kolitde %36 idi. Sonuç olarak İBH olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında İBH olanlarda İBS anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ³¹.

Benzer şekilde RA ve SLE gibi kronik ağırlı inflamatuvar patolojilerde de İBS' nin artmış olduğuna dair literatürde yayınlar mevcuttur. Myasoedova ve arkadaşlarının RA hastalarında gastrointestinal şikayetleri sorguladıkları çalışmada 284 RA ve 233 RA olmayan hasta incelendi. Genel olarak RA hastalarında abdominal ağrı/huzursuzluk, postprandial dolgunluk, bulantı ve dışkıda yumuşama şikayetlerinin daha fazla olduğunu buldular. Ayrıca 60 yaşından küçük olanlarla HAQ skoru >1 olanlarda İBS sıklığının arttığını gösterdiler ¹⁴.

Carrasco ve arkadaşlarının SLE ile İBS arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada ise 105 SLE hastası incelendi. Hastaların %48,6' sında İBS mevcuttu. Alt tip analizlerinde %23,5 İBS-K, %37,3 İBS-D ve %39,2' si İBS-A idi. Ayrıca aktivite skorlarının İBS eşlik eden SLE hastalarında daha yüksek olduğu tespit edildi ($p:0,03$). Son olarak İBS' li SLE hastalarında SF-36 skorları daha düşüktü ($p: 0,02$). Sonuç olarak İBS semptomlarının tedavi edilmesinin SLE tanılı kadınlarda HRQL' yi iyileştirebileceğini belirttiler ¹³.

Sundström ve arkadaşları ise AS hastalarında gastrointestinal semptomların sıklığını ve bunun diyet ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini inceledi. 165 AS tanılı hasta sorgulandı. Gastrointestinal ağrıdan şikayet eden %30 hastanın BASDAI ve BASFI sonuçlarına göre daha yüksek hastalık aktivitesine sahip oldukları ve fonksiyonel durumlarının daha kötü olduğu tespit edildi ($p<0.01$ ve $p=0.01$, sırasıyla) ³².

Yakın zamanlı diğer bir çalışma Wallman, J.K. ve ark.' ı tarafından yürütüldü. O çalışmada axSpA hastalarında İBS semptomlarının arttığı gösterildi (30%) ve kontrol grubuna göre de anlamlı oranda yüksekti (12%). Ancak fekal kalprotektin ve serum crp değerlerindeki artmış değerlerle normal olanlar arasında İBS semptom şiddeti arasında fark yoktu. Bu sonuçlarla axSpA' da görülen İBS' temel sebebinin barsak inflamasyonu olamayabileceğini belirttiler ¹⁶.

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde hastalığı aktif ($BASDAI>4$) olanlarda İBS anlamlı şekilde daha sık görüldü (hastalığı aktif olanlarda İBS %52 oranında görülüyor iken, aktif olmayanlarda %21, $p<0.001$). Buna paralel olacak şekilde biyolojik tedavi alan grupta da İBS görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (biyolojik tedavi alan grupta İBS sıklığı %41, almayan grupta ise %21, $p:0.01$). Ayrıca 50 yaş altında 50 yaş üstüne göre İBS oranı anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$).

Çalışmamızın limitasyonları düşünüldüğünde birinci sırada doku biopsisi olmayışı gösterilebilir. Klinik olarak göstermiş olduğumuz artmış hastalık derecesi ile İBS arasındaki ilişkinin inflamatuvar nedenli olduğunu söyleyebilmek için bağırsak mukozasından alınmış bir biopsi ve orada artmış inflamatuvar hücrelerin tespiti tabii ki gerekirdi. Ayrıca İBS tanısı koyarken diğer patolojilerin dışlanması için laboratuvar testleri ile demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesi ve kolonoskopi testi ile malign hastalıkların ve inflamatuvar barsak hastalığının dışlanması daha güvenilir sonuçlar verecektir. Diğer bir konu ise AS hastalığında psikolojik stres faktörlerinin topluma göre artmış olduğu gerçeğidir. Genç hastalarda görülmesi, kronik ağrı ve fonksiyon kaybı ile ilişkili olması bu durumun başlıca sebepleri olarak sayılabilir. İBS' nin de stres faktörleri ile artabileceği gerçeği göz önüne alındığında elde ettiğimiz sonuçlarda bu durumun ek katkı sağladığı kabul edilebilir.

Bu bilgiler çalışma tasarlanırken İBS' de inflamasyonun rolü olabileceği yönündeki hipotezi dışlamamaktadır. Bunu doğrulamak için tabii ki kolonoskopik inceleme ile kolon mukoza biyopsisini içine alan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Bu çalışmadan çıkardığımız en önemli sonuç ise AS hastalarında özellikle de hastalık aktivitesi yüksek olanlarda gastroenterolojik şikayetlerin sorgulanması ve sık bir komorbidite olarak İBS' nin takip sürecinde göz ardı edilmemesidir.

Kaynaklar

1. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(5):643-50.
2. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-21 e4.
3. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):991-1000.
4. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA.* 2015;313(9):949-58.
5. Hershfield NB. Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(4):231-4.
6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-91.
7. Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1793-801; quiz 802.
8. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut.* 1986;27(1):37-40.
9. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Bremer J, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology.* 1994;106(4):945-50.

10. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1778-83.
11. Langhorst J, Junge A, Rueffer A, Wehkamp J, Foell D, Michalsen A, et al. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):404-10.
12. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1972-9.
13. Garcia Carrasco M, Mendoza Pinto C, Lopez Colombo A, Mendez Martinez S, Andari Sawaya R, Munoz Guarneros M, et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in female patients with mild systemic lupus erythematosus: frequency, related factors and quality of life. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(12):958-66.
14. Myasoedova E, Talley NJ, Manek NJ, Crowson CS. Prevalence and risk factors of gastrointestinal disorders in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based survey in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:745829.
15. Almodovar R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, Gonzalez C, Mulero J, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6 Suppl 63):S33-9.
16. Wallman JK, Mogard E, Marsal J, Andreasson K, Joud A, Geijer M, et al. Irritable bowel syndrome symptoms in axial spondyloarthritis more common than among healthy controls: is it an overlooked comorbidity? *Ann Rheum Dis*. 2019.
17. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
18. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy L, O'hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2281-5.
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
20. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel S, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl 1:S1-35.
21. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1569-80.
22. Hahn BA, Saunders WB, Maier WC. Differences between individuals with self-reported irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like symptoms. *Dig Dis Sci*. 1997;42(12):2585-90.
23. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991;101(4):927-34.
24. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci*. 2002;47(1):225-35.
25. Özden A. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarında irritable barsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006:4-15.
26. Karaman N, Turkay C, Yonem O. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. *Turk J Gastroenterol*. 2003;14(2):128-31.
27. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(12):3541-6.
28. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693-702.
29. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56(2):203-9.
30. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474-82.
31. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474-82.
32. Sundstrom B, Wallberg-Jonsson S, Johansson G. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):71-6.

Araştırma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 2014.07.02.01 protokol numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.
