

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
ÜROLİTİYAZİS GELİŞİMİNDE BARSAK
İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hava DEMİRHAN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
ÜROLİTİYAZİS GELİŞİMİNDE BARSAK
İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hava DEMİRHAN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ESKİŞEHİR
2020**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hava DEMİRHAN'a ait "Ankilozan spondilit hastalarında ürolitiazis gelişiminde barsak inflamasyonunun değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Üye Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Üye Doç. Dr. Emel GÖNÜLLÜ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince ve tezdeki katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ'a, Prof.Dr.Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, kolonoskopileri yapan Doç.Dr. Tuncer TEMEL'e, böbrek ultrasonlarını yapan Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nevbahar AKÇAR DEĞİRMENCİ'ye, kalprotektinlerin çalışılmasını sağlayan Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Küskü KİRAZ'a, örnekleri çalışan Araştırma Görevlisi Dr. Şükrü Saygın DEMİR'e, teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demirhan H. Ankilozan spondilit hastalarında ürolitiazis gelişiminde barsak inflamasyonunun değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Artmış renal taş oluşumu ankilozan spondilitin (AS) en yaygın ekstra-artiküler bulgulardan biridir. Bu çalışmada barsak iltihabı ile böbrek taşlarının arasında bir ilişki olup olmadığını araştırıldı. AS için 1984 Modifiye New York kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Renal taş (+) olan her hastaya (n=26) karşılık gelen yaklaşık 2 renal taş (-) hasta (n=64) çalışmaya dahil edildi. Çalışma 57 erkek ve 33 kadın hastadan oluşmaktadır. Ortalama yaş $43\pm 10,9$ yıl idi; ortalama tanı yaşı 33 ± 10 yıl ve tanı gecikmesi $6,2\pm 5$ yıl idi. Renal taş varlığı, USG ve/veya taş düşürme öyküsü ile renal taş tespitine dayanıyordu. Her hastadan dışkı kalprotektin değerleri ölçüldü. Kalprotektin düzeyi >70 $\mu\text{g/g}$ olan hastalara kolonoskopi ve gerekirse kolonoskopik biyopsi yapıldı. İnfliximab veya adalimumab alan AS hastaları çalışma dışı bırakıldı. Renal taş varlığı erkek AS hastalarında kadın hastalara göre daha yüksekti (% 36.8'e karşı % 15.2, $p<0.02$). Renal taş (+) olan 3 hastada (%11.5) kalprotektin düzeyi 70 $\mu\text{g/g}$ üzerindeyken, renal taş (-) olan 9 hastada (%14) kalprotektin düzeyi yüksekti. Aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek kalprotektin düzeyi olan 12 hastanın 5'inde (%41) barsak iltihabı kanıtı bulundu. Bu 5 hastada renal taş yoktu. Renal taş (+) ve kalprotektin düzeyi yüksek olan 3 hastada barsak iltihabı bulgusu yoktu. Biz fekal kalprotektini intestinal inflamasyonun indirek bir göstergesi olarak kabul ettik. Kalprotektin düzeyi ile böbrek taş oluşumu sıklığı arasında bir ilişki bulamadık. Bunda olgu sayımızın az olması ve kullanılan ilaçların intestinal mikroçevreyi etkilemiş olması negatif sonuç almamızın nedenleri olabilir. Hasta sayısının artırılarak tedavi almamış hastalarda bu çalışmanın yapılması daha somut sonuçlar verecektir.

Anahtar Kelimeler : ankilozan spondilit, ürolitiazis, inflamatuvar barsak hastalığı,

ABSTRACT

Demirhan H. Is there a link between renal stone formation and gastrointestinal inflammation in Ankylosing Spondylitis? Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2020. Increased renal stone is one of the most common extraarticular manifestations of ankylosing spondylitis (AS). In this study, we investigated whether there is a relationship between intestinal inflammation and the presence of renal stones. Patients meeting the 1984 modified New York criteria for AS were recruited. Renal stone (-) patients (n=64) and (+) patients (n=26) were included in the study. The study consisted of 57 male and 33 female patients. Mean age was 43 ± 10.9 years; mean diagnosis age: 33 ± 10 years and the diagnosis delay was 6.2 ± 5 years. Fecal calprotectin levels were measured from each patient. Colonoscopy and, if necessary colonoscopic biopsy were performed on those patients with having calprotectin level >70 $\mu\text{g/g}$. AS patients who received infliximab or adalimumab were excluded from the study. The presence of renal stone was higher in male AS patients than in female patients (36.8% vs 15.2%, $p < 0.02$). In 3 (11.5%) of renal stone (+) patients, the calprotectin levels were >70 $\mu\text{g/g}$, while the calprotectin levels were high in 9 (14%) renal stone (-) patients. The evidence of intestinal inflammation was found in 5 patients of 12 (41 %) who had high calprotectin levels. These 5 patients had no renal stone formation. In 3 patients who had renal stone (+) and high calprotectin levels, there was no intestinal inflammation finding. We chose fecal calprotectin levels as an indirect indicator of intestinal inflammation in this study. We could not find any relationship between calprotectin levels and renal stone formation. Small sample size of the study group and probable drug induced modification of intestinal microenvironment might be factors for negative results. Comparisons of a large number of treatment-naive AS patients with/without renal stone would give us more concrete results on this subject.

Key Words: ankylosing spondylitis, urolithiasis, inflammatory bowel disease, calprotectin.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BOŞ SAYFA	
İÇ KAPAK SAYFASI	
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı	4
2.1.1. Ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalıkları: epidemiyoloji ve hastalık karakteristikleri ile ilişkileri	4
2.1.2. Patofizyoloji	6
2.1.3. Tanı - Kalprotektinin rolü	9
2.2. Ankilozan Spondilit ve Ürolitiazis	10
2.2.1. Ankilozan spondilit ve ürolitiazis ilişkisine ait yayınlar	10
2.2.2. AS hastalarında ürolitiazis için klinik belirleyiciler	12
2.2.3. Ürolitiazis gelişimi için olası mekanizma (lar)	13
2.2.4. Gastrointestinal sistemin olası rolü	14
2.2.5. Kemik metabolizmasının rolü	15

2.2.6. Genler ve ürolitiyazis	16
2.2.7. İlaçlar ve ürolitiyazis	18
2.2.8. Ürolitiyazisin klinik önemi	18
3- GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	20
3.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler	20
3.3. Radyolojik Değerlendirmeler	21
3.4 Etik Bilgi	21
3.5. İstatistiksel analiz	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	Ankilozan spondilit
BASFİ	Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASDAİ	Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
BASMI	Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi
CH	Crohn hastalığı
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	İnsan lökosit antijeni
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
İL	İnterlökin
KMD	Kemik mineral dansitesi
NFκB	Nükleer faktör-κB
nrax-SpA	Non-radyografik aksiyal spondiloartropati
NSAID	Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç
RA	Romatoid artrit
SpA	Spondiloartropati
TNF	Anti-tümör nekroz faktörü
USG	Ultrasonografi
ÜK	Ülseratif kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ	Sayfa
2.1. Barsak ve eklem inflamasyonu ile bağlantılı patojenik mekanizmalar	8
2.2. Spondiloartropatide intestinal mukozal inflamasyon: normal, akut ve kronik barsak histolojisi	9
2.3. Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek taşı oluşumu için hipotez mekanizması	13

TABLULAR DİZİNİ	Sayfa
2.1. Aksiyal spondiloartropatiler için Spondiloartrit Uluslararası Derneği sınıflandırma kriterleri değerlendirilmesi	4
4.1. Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri	23
4.2. Böbrek taşı varlığının klinik ve bazı laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması	25
4.3. Kalprotektin düzeyinin 70'den büyük olup olmamasına göre klinik ve bazı laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması	27
4.4. İBH varlığının bazı değişkenler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması	29
4.5. Biyolojik ajan kullanımının klinik ve bazı laboratuvar değişkenleri üzerindeki etkisinin karşılaştırılması	31
5.1. Ankilozan spondilitli hastalarda ürolitiazis sıklığı bildirilen yayınlar	34

1. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) sakroiliyak ve aksiyal eklem (*omurga*) inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Erkeklerde 2-3 kat daha sık görülür ve prevalansı %0,2 ile %1,2 arasındadır. AS'de anterior üveit gibi ekstra-artiküler bulgular, kontrol edilemeyen inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir (1).

Aort kapak yetersizliği ve kardiyak iletim problemlerine yol açabilen aortik kök inflamasyonu, apikal pulmoner fibrozis, inflamatuvar barsak hastalığı (*İBH*), non-spesifik kolit ve psöriyazis ekstra-artiküler tutulum örnekleri arasında sayılabilir. AS ile ilişkili böbrek bozuklukları arasında glomerülonefrit, IgA nefropatisi, mikroskopik veya makroskopik hematüri ve amiloidoz olduğu ve total olarak sıklığının %10 ile %35 arasında olduğu rapor edilmiştir (2,3).

Ankilozan spondilitte barsak tutulumu en yaygın görülen ekstra-artiküler bulgulardan biridir. Klinik olarak belirgin İBH, AS hastalarının %6-14'ünde, sessiz (*silent*) mikroskopik barsak inflamasyonu ise AS hastalarının yaklaşık %60'ında belirgindir. Ayrıca İBH oluşumu, AS hastalığı aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (3).

T lenfositleri ve diğer hücrelerin barsaktan ekleme (*barsak-eklem eksen*) göçü ile birlikte düzensiz mikrobiyomun rolü, insan lökosit antijen sistemi içindeki veya dışındaki aleller ile ilişkileri içeren genetik bir arka plan bağlamında kabul edilmiştir. Tümör nekroz faktörüne (*TNF*), interlökin-23 (*İL-23*) ve İL-17'ye karşı monoklonal antikorlar gibi etkili birçok terapötik yöntemler mevcuttur (3).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma ise AS'li hastalarda ürolitiazisin gözlendiğini göstermiştir (4-6). Ürolitiazis; tekrarlayan bir yapıya sahip olabileceğinden ve cerrahi müdahale gerektirebileceğinden, yalnızca AS'nin neden olduğu morbiditenin ötesinde önemli bir morbiditeye neden olabilir (7). Ayrıca, ürolitiazis kronik böbrek hastalığına veya idrar yolu enfeksiyonları ile tıkanıklığına neden olabilir.

Ürolitiazis, İBH ve AS arasında yakın bir ilişki olduğu iyi bilinmektedir (8).

Bu alışmada, AS'nin ekstra-artiküler bulgularından ikisi olan ürolitiazis ile inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; ürolitiazis gelişiminde barsak inflamasyonunun etkisi olup olmadığı sorusuna cevap aranacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Ankilozan spondilit, aksiyal spondiloartropatilerin (*SpA*) bir prototipi olarak kabul edilir. Entesit (*ligament ve tendonların kemiğe insersiyoyeri olan entezlerin inflamasyonu*), *SpA*'ları diğer inflamatuvar artropatilerden ayırt edilmesine yardımcı olan anahtar belirtilerden biri olarak düşünülmektedir (9). AS'de aksiyal iskelet tutulumunun yanı sıra, üveit, psöriyazis ve İBH gibi eklem dışı bulgular sıklıkla ortaya çıkar. Bu bulgular AS'nin tanısı ile sınıflandırma kriterlerinin bir parçası olarak önemli yardım sağlar. Dikkat çekici bir bulgu olarak; kronik bel ağrısı olan hastalarda AS tanısı için pozitif olasılık oranı 4.3 olduğundan dolayı İBH, AS tanısına katkıda bulunur (10,11).

Ankilozan spondilit, hastalığın başlangıç yaşı 45 yılın altında ve üç aydan daha fazla süre bel ağrısı olan hastalar ile uyumludur. Tanı için görüntüleme sakroiliit ile en az bir diğer *SpA* özelliği (*örneğin daktilit, entesit*) veya HLA-B27 pozitifliği ile en az iki diğer *SpA* özelliği olmalıdır (3,12). (**Tablo 2.1**)

Tablo 2.1. Aksiyal spondiloartropatiler için Spondiloartrit Uluslararası Derneği sınıflandırma kriterleri değerlendirilmesi (3).

Aksiyal Spondiloartropati
Sırt ağrısı, ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalar
Görüntüleme de sakroiliit ¹ + ≥ 1 diğer veya HLA-B27 + ≥ 2 diğer
Spondiloartropati özellikleri
İnflamatuvar bel ağrısı
Artrit
Entesit (<i>topuk</i>)
Üveit
Daktilit
Psöriyazis
Crohn Hastalığı / Ülseratif kolit
NSAID'lere iyi yanıt
Ailede spondiloartropati öyküsü
HLA-B27
Yüksek CRP

¹ Modifiye New York kriterlerine veya pozitif sakroiliyak MRG'ye göre kesin radyografik sakroiliit.
NSAIDS: Steroid olmayan anti-inflamatuvarlar; *HLA*: İnsan lökosit antijeni; *CRP*: C-reaktif protein.

2.1. Ankilozan Spondilit ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı

2.1.1. Ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalıkları arasında epidemiyoloji ve hastalık özellikleri bağlamında ortaklıkları

Crohn hastalığı (*CH*) ve ülseratif kolit (*ÜK*) gibi İBH'lerin, AS'li hastalarda prevalansı %6-14 arasında değişmektedir. Stolwijk ve arkadaşları, AS'li 4.101 hasta ve eşleştirilmiş kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada, AS teşhisi sırasında İBH

oranını %3,7, insidansını 2,4/ 1000 kişi-yıl, 20 yıllık kümülatif insidansını ise %7,5 olarak buldular (11). Ek olarak, erken inflamatuvar bel ağrısı için Fransa'da yapılan prospektif bir çalışmada, yeni AS tanısı konmuş hastaların %7,2'sinde İBH de gözlenmiştir (13). Ayrıca erken aksiyal-SpA kohort frekansında, İBH oranı %2.6 (AS için %1,7 ve non-radyografik aksiyal spondiloartropati (nrax-SpA) için %0,9) idi (14). Aslında, AS tanısının ilk yıllarında İBH riskinin daha belirgin olduğu ve yaklaşık 10 yıl sonra başlangıç seviyelerine düştüğü öne sürülmüştür (11).

Ancak, bu iddia sistematik literatür taraması ve meta-analiz çalışmaları ile doğrulanmış değildir. Stolwijk ve arkadaşları, AS'de İBH prevalansını %6,8 (%95CI: %6,1-7,7) olduğunu, bu da genel popülasyonda gözlenen yüzdelerden (%0,01-0,5) çok daha yüksek olduğunu bulmuştur (11). Benzer şekilde, büyük bir popülasyon çalışmasında İBH insidans oranının sağlıklı hastalara kıyasla, AS hastalarına göre 5.3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (15).

Stolwijk ve arkadaşları, AS'de İBH'nin erkek hastalarda genel olarak daha yaygın olduğunu ve yaşla birlikte sıklığının azaldığını gözlemlemiştir (11). Uzun bir takibi olan ve çok-merkezli bir AS çalışmasında, başlangıçta İBH öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında herhangi bir fark kaydedilmemiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada, İBH teşhisi sırasındaki hastalık aktivitesi, omurga ağrı skorları, daha kötü fiziksel fonksiyon ve hasta sağlığı ile İBH gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (16). Ek olarak bir vaka kontrol çalışmasında, İBH'si bulunan SpA'lı hastalarda anterior üveitin (*İBH'si olmayan hastalara kıyasla*) daha az olduğu bulunmuştur (17).

İlginç bir şekilde, Ghent Inflammatory Arthritis ve spoNdylitis cohort çalışmasının bir alt analizinde, aksiyal SpA'lı hastalarda sakroiliyak eklemlerin kemik iliği ödemi ile barsak iltihabı arasında bir bağlantı olduğu, kronik barsak iltihabı olan hastalarda SPARCC (*Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu*) skorlarının barsak lezyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,19).

Ankilozan spondilitte klinik olarak sessiz inflamatuvar barsak hastalığı

Ankilozan spondilitte klinik olarak belirgin İBH %15'in altında görülmesine rağmen, hastaların yaklaşık %60'ında klinik olarak sessiz makroskobik ve mikroskobik barsak inflamasyonunun meydana geldiği öne sürülmüştür (20). Subklinik İBH'li hastaların %5-20'sinde 5 yıl içinde CH geliştirecektir (21).

Aksiyal SpA'da mikroskobik barsak inflamasyonu; genç yaş, erkek cinsiyet, progresif hastalık, erken hastalık başlangıcı, radyolojik sakroiliit, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (*BASDAI*) tarafından değerlendirilen yüksek hastalık aktivitesi ve Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (*BASMI*) ile ölçülen sınırlı spinal hareketlilik ile ilişkilendirilmiştir (16).

İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda meydana gelen ankilozan spondilit

Genel olarak İBH hastalarında, AS ve sakroiliit (*semptomatik veya non-semptomatik*) oranları sırasıyla yaklaşık %2-16 ve %12-46 olduğu tahmin edilmektedir. Her iki hastalıkta da CH, ÜK'den daha yaygın olarak gözlenmiştir (22,23).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde; İBH'li hastalardaki AS ve sakroiliit prevalansının sırasıyla %3 (%95CI:%2-%4) ve %10 (%95CI:%8-%12) olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte Liu ve arkadaşları, küçük ve tek merkezli bir çalışmada, AS'li ve AS'sız CH hastaları arasında herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. İlginç olarak, bu iki grubun hastalık aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki vardı. Bunlar CH için *CH aktivite indeksi* ve AS için *BASDAI* ile ölçüldü. Ayrıca CH aktivitesi ile AS'de fonksiyonel yetersizlik (*Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI) ile değerlendirilmiş*) arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterdiler (24).

Bütün bu sonuçlar, muhtemelen bu koşulların patogenetik mekanizmaları arasında sıkı bir bağlantı olduğunu göstermektedir (3).

2.1.2. Patofizyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili SpA'ların patofizyolojisi, çevresel ve konakçı faktörleri içeren “barsak-sinoviyal aksis” hipotezi ile açıklanabilmektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde, bu etkenlerin birçoğu inflamasyona neden olan tetikleyiciler olarak hareket ederler. Eklem ve barsak inflamasyonu arasındaki bağlantı birçok çalışmada doğrulanmıştır. Hem bakteriyel antijenlerin hem de reaktif T hücreleri klonlarının, barsak inflamasyonunu aktive ettiği muhtemel görünmektedir. Bununla birlikte, barsak ve eklem iltihaplanmasını bağlayan kesin immünolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (3,25).

Genetik yatkınlık

Ankilozan spondilit için risk varyantlarını araştıran büyük bir genotipleme çalışmasında, genetik bağlantıların birçoğunun CH ve ÜK ile de bağlantılı olduğu gösterilmiştir (26). Ek olarak, İzlanda'da yapılan bir araştırmada, AS'li hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında İBH riskinin arttığı (*sırasıyla 3.0 ve 2.1*) (*bunun tersi de olabilir*) gösterilmiştir (27). Hem konjenital hem de akkiz bağışıklık yollarındaki değişiklikler yoluyla genetik faktörler önemli bir rol oynar. SpA riski daha yüksek olan İBH hastalarında bazı HLA alelleri tanımlanmıştır. Daha önce belirtildiği gibi, AS ve İBH hastalarının %25-78'i HLA-B27 için pozitifdir (25).

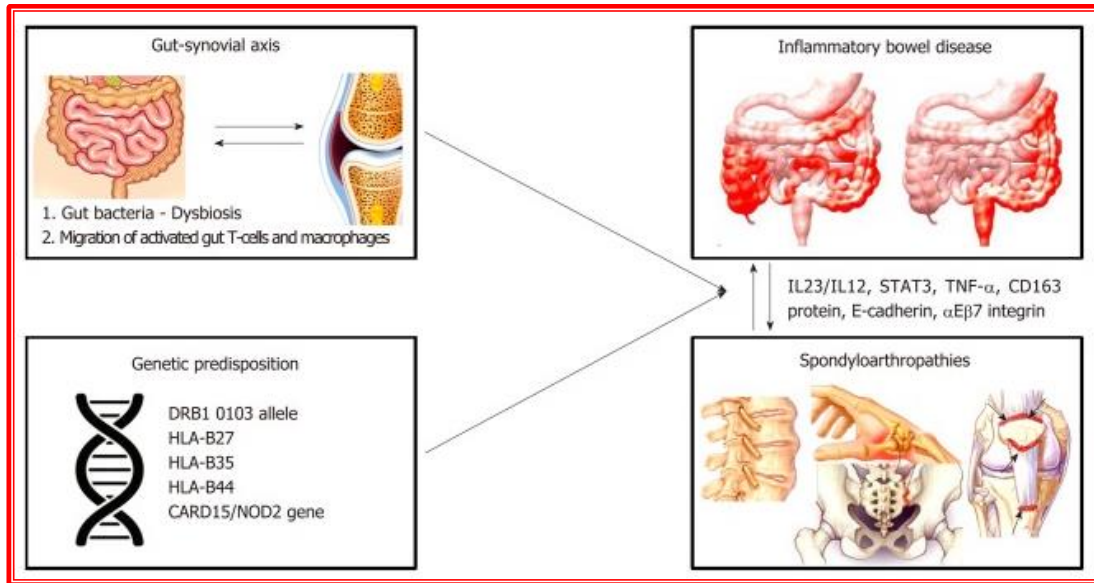
İnsan lökosit antijeni (HLA) sistemi dışındaki genetik faktörler de tanımlanmıştır. Örneğin; CARD15 genindeki (*protein ürünü NOD2'yi kodlar*) varyasyonlar CH riskini yaklaşık 4-40 kat artırır ve İBH hastalarında sakroiliit gelişimi ile bağlantılıdır (28,29). Ayrıca, AS ve CARD15 mutasyonları bulunan hastalar subklinik barsak inflamasyonu için daha yüksek risk altındadır. NOD2, bakteri molekülleri için intraselüler bir reseptördür ve makrofajlar, lenfositler, panet hücreleri ve barsak epitel hücrelerinin yüzeyinde ekspres edilir. Bu reseptör, pro-inflamatuvar sitokinleri, adezyon moleküllerini, sitokinleri, büyüme faktörlerini ve enzimleri kodlayan, çok çeşitli genlerin transkripsiyonel bir regülatörü olan nükleer faktör- κ B'yi (*NF κ B*) aktive ederek doğal immün cevapta rol oynar (25,29).

Sonuç olarak, NOD2 proteini barsaktaki immün defansın pozitif olarak düzenlenmesinden ve pro-inflamatuvar durumun indüksiyonundan sorumludur.

Ayrıca CH ve AS, hepsi anti-IL-23/IL-17 aksisinde yer alan IL-23R, IL-12B, STAT3 ve CARD9 gibi bazı yaygın genlerdeki polimorfizmler ile de ilişkilendirilmiştir (30).

Barsak ve eklemler arasındaki bağlantılar

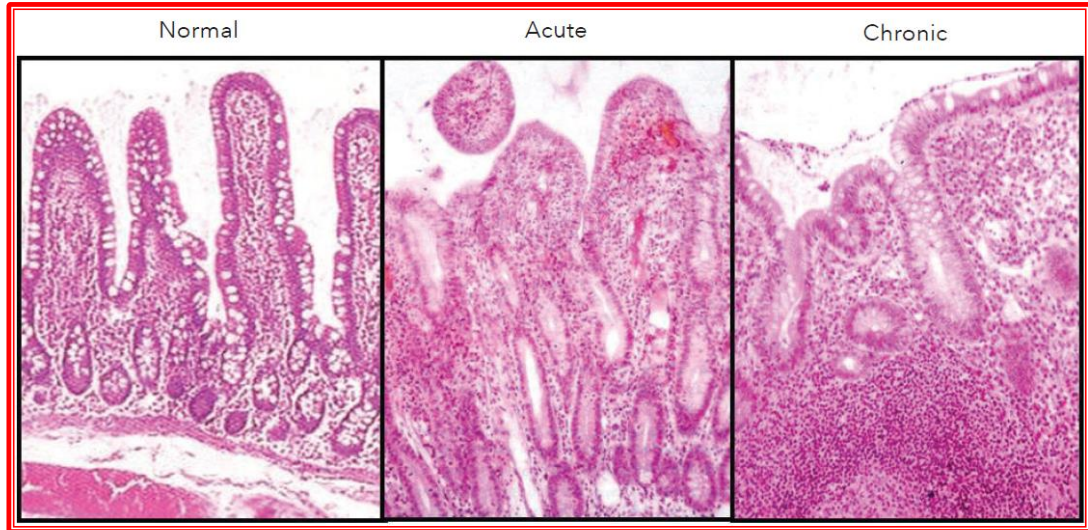
Diğer bazı bulgular İBH ve AS arasındaki altta yatan ortak patogenetik mekanizmalarının olduğunu vurgulamaktadır. Barsak mukozasındaki intra-epitelyal T hücrelerinden eksprese edilen ve yine barsak epitel hücreleri tarafından eksprese edilen glikoprotein E-kaderine bağlanan $\alpha E\beta 7$ integrin'in AS hastalarından alınan kolon T hücreleri üzerinde up-regüle olduğu bulunmuştur. Ayrıca subklinik barsak inflamasyonu olan İBH ve SpA hastalarının barsaklarında E-kaderin moleküllerinin up-regüle olduğu gözlenmiştir (31). Başka bir çalışmada ise SpA'lı olan ve olmayan İBH hastalarının hem barsak mukozasında hem de SpA hastalarının sinoviyal doku ve barsaklarında CD163 proteinini eksprese eden artmış makrofaj seviyeleri bildirilmiştir (29). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Barsak ve eklem inflamasyonu ile bağlantılı patojenik mekanizmalar (3). IL: İnterlökin; STAT: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü; TNF: Tümör nekroz faktörü; HLA: İnsan lökosit antijeni; CARD15: Kaspaz alım bölgesi içeren protein 15; NOD: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2.

Spondiloartropatiler (*SpA*) ve inflamatuvar barsak hastalığı (*İBH*) arasındaki patojenik bağlantı, "*barsak sinoviyal eksenini*" hipotezini içerir. Genetik olarak yatkın

bireylerde inflamasyonun başlatılmasına yol açan çeşitli çevresel (*barsak bakterisi - disbiyozis*) ve konakçı faktörler (*aktif barsak-T lenfositleri ile makrofajların göçü*) barsak ve eklem bileşenlerine karşı inflamatuvar yanıtların tetikleyicisi olarak işlev görebilir. Spesifik HLA alelleri (*DRB1 0103 aleli, HLA-B27, HLA-B35, HLA-B44*) ve CARD15 / NOD2 geninin mutasyonlarını taşıyan İBH hastalarında SpA gelişme riski daha yüksektir. Son zamanlarda, hücre adezyon moleküllerinin (*E-kaderin, aE β 7 integrin gibi*) up-regülasyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin (*tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)*) düzeylerinde artış, CD163 proteini eksprese eden makrofajlar, interlökin (*İL*) -12 ve İL-23 sinyal yolu ve sinyal transdüseri ile transkripsiyon 3 proteini aktivatörü de İBD hastalarında SpA'ların patofizyolojisinde rol oynamıştır (3).



Şekil 2.2. Spondiloartropatide intestinal mukozal inflamasyon: normal, akut ve kronik barsak histolojisi (19).

2.1.3. Tanı - Kalprotektinin rolü

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı için, her ne kadar kolonoskopi altın standart olarak kabul edilse de yakın tarihli bir çalışmada, kapsül endoskopisinin SpA'lı hastalarda İBH tanısı için klasik kolonoskopiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, kapsül endoskopi ve klasik kolonoskopi yapılan hastaların sırasıyla %42,2 ve %10,9'unda ince barsak inflamasyonu olduğu gösterilmiştir. İlginç bir bulgu olarak, kapsül endoskopideki pozitif bulgular, gastrointestinal sisteme ait semptomlarla değil, yüksek fekal kalprotektin düzeyleri ile ilişkili olup, birçok SpA hastasının *sessiz-İBH* olduğunu doğrulamıştır (32).

Serum veya dışkıda ölçülen kalprotektin, SpA hastalarında subklinik İBH'yi tanımlamak için kullanılmıştır. Cypers ve arkadaşları, yüksek serum kalprotektin düzeylerinin SpA hastalarında subklinik mikroskobik kolit ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hem CRP hem de kalprotektin düzeyleri yüksek olan bireylerde barsak inflamasyonu sıklığı %64 iken, bu protein düzeylerinin düşük olduğu hastalarda ise %25 idi. Ayrıca, yüksek dışkı kalprotektin düzeyine sahip olan SpA'lı hastalarda, serumda kalprotektin veya CRP düzeyleri yüksek olan hastaların barsak inflamasyonu sıklığının düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edildi (33).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Ostgard ve arkadaşları, subklinik barsak inflamasyonu olan hastaları tanımlamak için, fekal kalprotektin düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini doğruladı. Yüksek fekal kalprotektin düzeyleri olan hastalarda, düşük seviyelere kıyasla, daha fazla sakroiliyak eklem inflamasyonu vardı. Ayrıca, fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalar, Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Puanı ile değerlendirilen adalimumaba daha iyi yanıtı verdi. Ayrıca, bu hastaların başlangıçta 80 mg adalimumab ekstra yükleme dozu aldıkları belirtilmiştir (34).

Bununla birlikte, fekal kalprotektin düzeylerinin, SpA hastalarında oldukça yaygın olan NSAID'lerin kullanımını nedeniyle yüksek saptanabileceği akılda tutulmalıdır (35).

Tedaviye yanıtın bir belirteç olarak, kalprotektin kavramı daha önce de önerilmişti. SpA için konsept çalışmalarının kanıtlarında, sırasıyla aksiyal ve periferik SpA'nın infliksimab ve etanersept ile tedavisinden sonra serum kalprotektin düzeyinin azaldığı bulunmuştur (36).

2.2. Ankilozan Spondilit ve Ürolitiazis

2.2.1. Ankilozan spondilit ve ürolitiazis ilişkisine ait yayınlar

Elian ve arkadaşları 1972 yılında AS hastalarında %13,6 oranında ürolitiazis olduğunu bildirdi (37). Çalışmalarının sonucunda spinal mobilitenin kısıtlı olması ve değişmiş piyelo-pelvik pozisyonunun ürolitiazis için altta yatan bir predispozan faktör olabileceğini öne sürdüler. 1973 yılında Mladevoniç, AS hastalarının %8,5'inin ürolitiazise sahip olduğunu bildirdi. Hırvatistan'ın genel nüfusu içinde %1,9 oranında böbrek taşı sıklığı ile karşılaştırıldığında bu oran oldukça yüksek idi. Ayrıca spinal ankilozun ve kalça eklem tutulumunun böbrek taşı oluşumu için bir risk faktörü olduğu rapor ettiler (38).

Jimenes Balderas ve arkadaşları 1989 yılında, AS hastalarının %25'inde ürolitiazis tespit ettiler. Araştırmacılar ayrıca bu 23 hastanın 5'inde hiperürisemi gözlemlediklerini (39). Korkmaz ve arkadaşları 2005 yılında, rutin klinik uygulamaları sırasında bazı AS'li hastalarda tekrarlayan ürolitiazis olduğu gözlemlediklerini ve ultrasonografi (USG) tabanlı bir çalışmada 83 AS hastasının 20'sinde (%24) ürolitiazis olduğunu bildirdiler (4).

Türkiye'de 2006 yılında İncel ve arkadaşları çalışmalarında AS hastalarının %11,3'ünün ürolitiazisi olduğunu; ancak bu oranın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında farklı olmadığını rapor ettiler. Hem lomber hem de femur boynu kemik mineral dansitelerinin ürolitiazisi olan AS hastalarında daha düşük olduğunu ve osteoporoz, ürolitiazis ve femur boynu kırılması arasında olası bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (40). 2006 yılında, Canales ve arkadaşları AS'li hastalar da dahil olmak üzere spondiloartropati (SpA) hastalarda böbrek taşı sıklığını değerlendirmiş ve sonuçları romatoid artritli (RA) hastalarla karşılaştırmıştır. Kendiliğinden bildirilen böbrek taşı sıklığı SpA'lı hastalarda %29,11, RA'lı hastalarda ise %12,5 idi (41).

Cansu ve arkadaşları 2011 yılında, 102 AS hastasında radyografik ve fonksiyonel yetersizliğin olası prediktörlerini araştırdıkları bir çalışmada, AS'li hastaların %27,5'inde ürolitiazis saptamışlardır (42). 2012 yılında Lui ve arkadaşları, AS'li 504 hastada %7,5 oranında ürolitiazis olduğunu ve böbrek taşı hastaların taşsız hastalara göre daha kötü fonksiyonel indekslere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, periferik artrit sıklığı ve biyolojik ilaçlara gereksinimin ürolitiazisi olan hastalarda daha fazla idi. Araştırmacılar ayrıca, diyabet ve Crohn gibi hastalıkların AS'li hastalarda taş oluşumuna katkıda bulunabileceğini belirttiler (6).

2012 yılında Fallahi ve arkadaşları, AS'li 163 İranlı hastadaki ürolitiyazis sıklığını %11,7 olarak buldular. 7.649 normal kontroldeki %5,7 oran ile karşılaştırıldığında, AS'li hastalardaki ürolitiyazis oranı yüksek olarak değerlendirildi. Araştırmacılar böbrek taşı olan hastalarda BASMİ, BASFİ ve BASDAİ parametrelerinin değerlerini daha yüksek olarak buldular (43).

2014 yılında Jakobsen ve arkadaşları, prospektif - kohort olarak İsveç'teki popülasyona dayalı ülke çapında yaptıkları bir araştırmada, 39.639 sağlıklı bireye karşı, 8.572 AS'li hastada böbrek taşı sıklığını ve belirleyicilerini araştırdılar. İki grup komorbit hastalıklar açısından değerlendirildi. Çalışmanın başlangıcında gruptaki ürolitiyazis sıklığı AS'li hastalarda %1,6 ve kontrol grubunda %0,7 iken, çalışma sonunda bu oranlar sırasıyla %4 ve %1,8 olarak bulundu. Nüfusa kıyasla, AS için düzeltilmemiş ürolitiyazis tehlike oran 2,4 (%95 güvenlik aralığı 2,1 - 2,9) olarak buldular. Aynı çalışmada, erkek cinsiyeti, inflamatuvar barsak hastalığı, daha önce geçirilmiş ürolitiyazis öyküsü, AS şiddeti ve anti-tümör nekroz faktörü (*TNF*) ilaçlarının kullanımı ürolitiyazis için yordayıcılar olarak belirtildi. Yaş, inflamatuvar barsak hastalığı ve geçmiş ürolitiyazis öyküsü için gerekli istatistiksel düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, AS'nin ürolitiyazis için risk faktörü olduğu gösterildi (7).

Son olarak, 2015 yılında Türkiye'de bir çalışmada, Resorlu ve arkadaşları 38 AS'li hasta ile 38 sağlıklı kontrolü böbrek taşı sıklığı açısından karşılaştırdılar. AS hastalarının %18,4, kontrollerin ise 10,4 oranında ürolitiyazisi bulunduğunu gözlemlədiler (44). (**Tablo 5.1**)

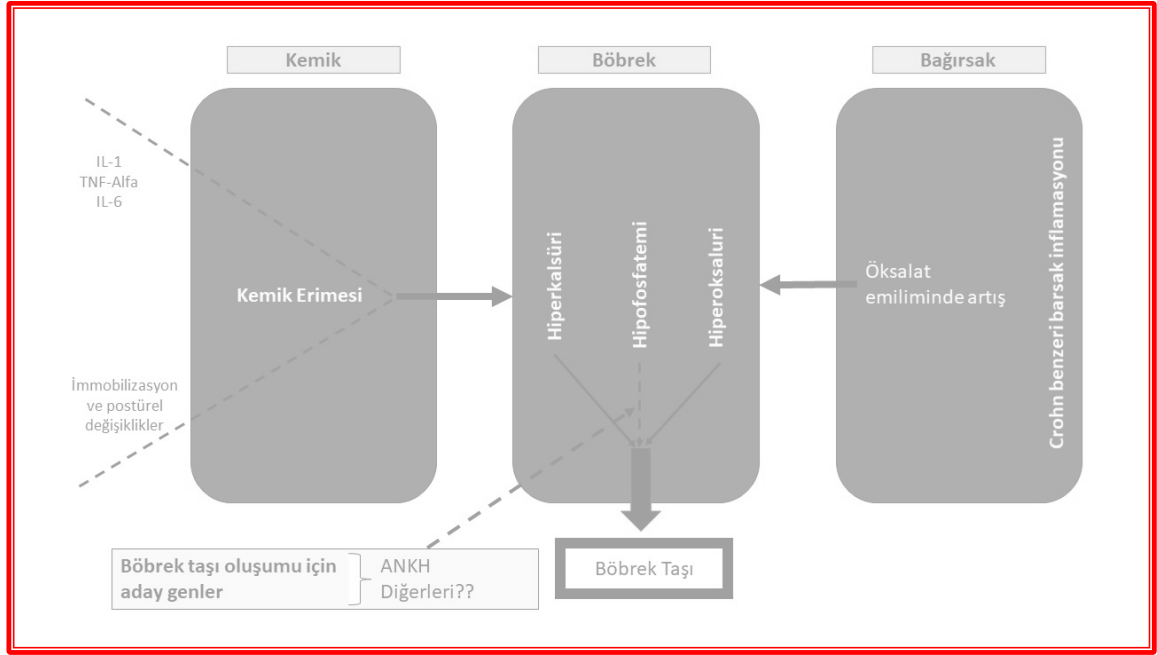
Bu çalışmaların çoğu, üçüncü basamak sağlık hizmetleri sunan merkezlerde yapılmıştı. Bu nedenle hem olguların seçimi hem de yönlendirme yanlılığı (*referral bias*) nedeniyle eleştirilebilir idiler ve sadece küçük hasta sayılarını içermektedirler. Bununla birlikte, İsveçli araştırmacıların kohort çalışmasının daha geniş bir veri tabanı (*database*) içermesi, araştırmayı önyargıya daha az eğilimli olmasını ve daha sağlam istatistiksel kanıtlar ortaya çıkarmasını sağlıyordu. Bu verilere dayanarak, genel popülasyona kıyasla, AS'li hastalarda ürolitiyazisin 2,5 kat daha sık görüldüğü söylenebilir (1).

2.2.2. Ankilozan spondilit hastalarında ürolitiyazis için klinik belirleyiciler

Ankilozan spondilitte kalça eklemi tutulumunun ve spinal ankilozların böbrek taşı oluşumu için risk faktörleri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (37,38). Ayrıca ileri yaş, uzun hastalık süresi ve mikroskobik hematüri ile ürolitiazis arasında da ilişki olduğu iddia edilmiştir (4). İsveç'te AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada, artmış ileri yaş, daha önce gözlenmiş bir ürolitiazis öyküsü ve aterosklerotik kalp hastalığı ürolitiazis için öngörücü olduğu iddia edilmiştir (5). Bu konuda yapılan çalışmaların tasarım ve yöntemindeki farklılıklar, hasta sayısındaki kısıtlamalar ve çalışma popülasyonlarının etnik kökenindeki farklılıklar nedeniyle, AS'li hastalarda ürolitiazis için tutarlı bir oran vermek zordur.

2.2.3. Ürolitiazis gelişimi için olası mekanizma (lar)

Litojenik ve anti-litojenik faktörler arasındaki denge böbrek taşı oluşumu için önemlidir. Ürolitiazis; altta yatan çeşitli hastalıklar ve hastalığa yatkın böbrek, barsak ve kemiği içeren karmaşık mekanizmalar ile birlikte çoklu-faktörlere sekonder olarak gelişebilir. AS hastalığı sürecinde kemik yapısındaki değişiklikler (*remodeling*) ve intestinal değişiklikleri bu dengeyi taş oluşumuna doğru değiştirebilir. Önemli antilitojenik faktörler arasında idrarda sitrat ve magnezyum varlığıdır. Buna karşılık hiperkalsüri, hiperoksalüri, hiperürisemi, düşük idrar akışı ve dehidrasyon litojenik faktörlerdir (45). (*Şekil 2.3*)



Şekil 2.3. Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek taşı oluşumu için hipotez mekanizması (1).

2.2.4. Gastrointestinal sistemin olası rolü

Ankilozan spondilit hastalarında ürolitiazis tipinin tanınması patogenezinde de ışık tutabilir; ancak, AS hastalarındaki taş tipleri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Genel popülasyonda en sık görülen böbrek taşı türü kalsiyum oksalattır. Hiperkalsüri ve hiperoksalüri kalsiyum oksalat taşlarının oluşumu için en yaygın biyokimyasal risk faktörleridir. İnflamatuvar bir barsak hastalığı olan Crohn hastalığı olanlarda ürolitiazis oranı (%10,5) daha fazladır. Crohn hastalığında bulunan taşların çoğu aynı zamanda kalsiyum oksalat taşlarıdır (1,46).

Crohn hastalığında ortaya çıkan ürolitiazisin patogenezinde; kalsiyumun barsak lümeninde lipitlerle sabunlaşması ve böylece serbest kalsiyum miktarını azaltarak, barsakta kalsiyum-oksalat birleşmesinin azalması vardır. Böylece, barsakta oksalat emilimi artar, bu durum hiperoksalüriye yol açar ve böbreklerde taş oluşumunu kolaylaştırır. Crohn hastalığındaki ürolitiazis patogenezindeki mekanizmanın AS'de de sorumlu olduğu kanıtlanmamıştır, ancak AS ile ilişkili ürolitiazis gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği muhtemeldir. İnflamatuvar barsak hastalıkları ve

AS arasında karşılıklı klinik ve genetik örtüşmeler vardır. Örneğin, subklinik kolit, AS hastalarının 2/3'ünde mevcuttur (47). Barsak biyopsisi incelemelerine göre, AS hastalarının %26'sı Crohn hastalığında görülenlere benzer histolojik bir görünüm sergilemekte ve hastaların %10'una inflamatuvar barsak hastalığı tanısı konulmaktadır (48).

Ayrıca AS'de ve inflamatuvar barsak hastalıklarında sık görülen genetik faktörler de bu süreçte rol oynayabilir. Örneğin, HLA-B27 pozitifliği, AS ve inflamatuvar barsak hastalıklarında sırasıyla %85 ve %33 oranında bildirilmiştir (48). IL23R geninin de AS ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Van Sommeren ve arkadaşları, AS hastalarının inflamatuvar barsak hastalıkları ile paylaşılan en fazla risk lokusuna sahip olduğunu göstermiştir (50).

Son zamanlarda intestinal inflamasyonun bir göstergesi olan kalprotektinin AS'li hastaların serum ve dışkılarında yükseldiği ve radyolojik şiddeti ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Kalprotektin, inflamatuvar barsak hastalıklarında makrofaj - nötrofil infiltrasyonunun gösterilmesi için özellikle önemlidir. AS'de yükselen kalprotektin seviyeleri, AS'nin patogenezinde intestinal inflamasyonun olası rolünü göstermektedir. Ayrıca, AS'li hastalarda ve inflamatuvar barsak hastalıklarında, ortakçı (*kommensal*) bakterilere karşı antikorlar tespit edilmiştir (52).

Başka bir ilginç bulgu ise, Gönüllü ve arkadaşlarının ürolitiazisli AS hastalarında, ürolitiazisi olmayan AS hastalarına göre daha yüksek kan IgA seviyeleri bulmuş olmasıdır (53). Ancak, AS hastalarında IgA ile ürolitiazis arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı açık değildir. Shodjai-Moradi ve arkadaşları da aktif AS'li hastalarda, aktif olmayan AS, RA veya sağlıklı kontrollere kıyasla, IgA seviyelerinin anlamlı şekilde arttığını bulmuşlardır (54). AS hastalık aktivitesi artışı ile artmış serum IgA seviyeleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ardiçoğlu ve arkadaşları, IgA seviyesindeki artışın, hastalığın aktif fazı sırasında gastrointestinal kanalda meydana gelen enterobakteriyel antijenik stimülasyonun bir işareti olduğunu öne sürdüler (55).

2.2.5. Kemik metabolizmasının rolü

Ankilozan spondilit hem yeni kemik oluşumuna (*ankiloz ve sindesmofitler*) neden olur hem de osteoporoz ve vertebral kolonun trabeküler yapısının kırıklarına yol açar. Bu nedenle kemik yapısı AS'de bozulur (56). AS'de osteoporoz gelişiminde rol oynayan faktörler arasında sistemik inflamasyon, D vitamini eksikliği, anormal yürüyüş ve duruş nedeniyle kemiklerde oluşan uygunsuz yük, malabsorpsiyon, inflamatuvar barsak hastalığı ve düşük vücut kitle indeksi bulunur. İncel ve arkadaşları (40), femur boynu osteoporozu ve ürolitiazis gelişimi arasında bir ilişki bulmuşlar ve çalışma sonucunda ürolitiazis ve osteoporoz gelişiminin ortak bir mekanizmadan kaynaklanan ayrı sonuçlar olabileceğini iddia etmişlerdir. Bu görüş ürolitiazisli hastalarda genel popülasyona göre daha sık osteoporotik kırıkların gelişme nedeni hakkında ışık tutmaktadır (57).

Bu işlem sırasında RANK - RANK-L, DKK-1, sklerostin ve osteoprotegerin gibi kemik döngüsü belirteçlerinin seviyeleri değişmektedir (58). RANK - RANK-L, inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir ve resorpsiyona yol açar. Öte yandan, osteoprotegerin anti-resorptif bir role sahiptir. AS hastalarında yüksek sRANKL/osteoprotegerin oranları ile birlikte düşük düzeylerde osteoprotegerin tespit edilmiştir (59).

Vücut kalsiyumunun %99'unu tutan kemik yapısı içindeki bu kemik döngüsü sırasında, kalsiyum seviyelerinin nasıl değiştiğini bilmek çok önemlidir. IL-6, IL-1 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler, sadece AS'nin inflamatuvar sürecinde rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda AS'de osteoporozda da rol oynar. TNF-alfa ve IL-1'in, kemik rezorpsiyonunun en güçlü uyarıcıları arasında olduğu ve iyi bilinen kemik oluşum inhibitörleri olduğu bilinmekte olup, bu iki belirtecin yükselmesi sonucu hiperkalsiüri gelişebilir. AS hastalarında hem immobilizasyon hem de inflamatuvar sitokinler nedeniyle hiperkalsiüri beklenebilir. AS'li hastalarda yaygın olarak hiperkalsiüri olup olmadığına dair çelişkili çalışmalar vardır (60,61).

Korkmaz ve arkadaşları (4), ürolitiazisi olan AS'li hastaların idrarında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan yüksek kalsiyum düzeylerinin olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, ürolitiazisli AS hastalarında hiperkalsiüri sıklığı, ürolitiazisi olmayan AS hastalarına göre daha yüksekti. Bir başka çalışmada da ürolitiazisli AS hastalarında serum kalsiyum düzeyi daha yüksek olarak bulundu (53).

Sonuç olarak; ürolitiazis oluşumunda rol oynayan litojenik ve anti-litojenik faktörlerle ilgili sınırlı sayıda idrar analizi çalışması olması nedeniyle ve bu çalışmaların seri analizlerden ziyade kesitsel olması nedeniyle kesin bir sonuca varmak maalesef zordur.

2.2.6. Genler ve ürolitiazis

Çevresel ve genetik faktörler ürolitiazisin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ailede ürolitiazis öyküsü olanlarda bu risk daha yüksektir. Yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ürolitiazisli hastalarda aile öyküsü ve kalıtım derecesi pozitif olarak bildirilmiştir. Bu bulgu genetik faktörlerin önemini göstermektedir (62,63).

Bununla birlikte, AS ile ilişkili ürolitiazisi olan hastalarda, genetik risk faktörü ile ilgili kanıtlanmış bir çalışma yoktur. ANKH geni, AS patogenezinde genetik bir belirteç olarak gösterilmiş ve taş oluşumuna olası bir katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir. ANKH genini kodlayan ANK, transmembran taşıyıcı proteini olup, intraselüler pirofosfatın hücre dışına taşınmasına yardım eder ve böylece inorganik pirofosfat (*PYP*) seviyelerinde dengeyi sağlar (64,65).

ANKH mutasyonunda kondrokalsinoz ve kraniyo-metafizyal displazi meydana gelir. Ayrıca ANKH mutasyonları sonucu gelişen fonksiyonel kayıp, AS'nin özellikleri olan artritik sürece, yeni kemik oluşumlarına ve ankiloza yol açar. Normalde inorganik pirofosfat kalsifikasyonu inhibe eder, pirofosfat idrarda bulunur ve apatit kristallerinin oluşumunu önler. Bu nedenle hipopirofosfatüri ürolitiazis için bir risk faktörüdür (66). Korkmaz ve arkadaşları (65), AS'li 23 hastada ANKH içinde 6 tek nükleotid polimorfizmini analiz ettikleri bir çalışmada, ANKH polimorfizmi ile böbrek taşları arasında herhangi bir ilişki bulmadılar. Bu negatif sonucun örneklem hastasının az olmasıyla da ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

ANKH geni, AS açısından da önem taşımaktadır. Tsui ve arkadaşları (67), ANKH geninin 5- Flanking bölgesinin AS için yeni bir genetik belirteç olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırmacılar, ANKH geninin 3' ucundaki iki intronik belirtecin erkeklerde, bu genin 5' ucundaki iki intronik belirtecin ise kadınlarda AS ile ilişkili olduğunu göstermiştir (68). Liu ve arkadaşları (64) da çalışmalarında, ANKH

genindeki varyasyonun Çinli hastalarda AS'ye yatkınlığı etkilediğini göstermiştir. Ancak bu çalışmada cinsiyet ile ANKH geni arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Öte yandan, Pimentel Santos ve arkadaşları (69) ile Timms ve arkadaşları (70), ANKH geninin AS ile ilişkili olmadığını ve hastalığın şiddetini etkilemediğini belirtmişlerdir. Bu çalışma sonuçlarındaki farklılıklar, çalışma popülasyonlarının farklı etnik kökenlerinden, vaka tanımlarındaki varyasyonlardan ve ANKH marker varyantlarının saptanması için analitik yöntemlerdeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Özetle, ANKH gen polimorfizmi, AS patogenezi ve taş oluşumundaki olası rolleri ile ilgili ilginç sonuçlar verebilecek daha fazla araştırmayı hak etmektedir.

Van Sommeren ve arkadaşları (50) İBH ve çeşitli ekstraintestinal belirti ve komplikasyonlarını değerlendirdikleri genetik bir çalışmada, İBH ile AS arasında sağlam genetik veriler; İBH ile ürolitiazis arasında ise sınırlı genetik veriler (sadece aday gen çalışmaları) tespit ettiler.

2.2.7. İlaçlar ve ürolitiazis

İlaçlara bağlı oluşan ürolitiazis prevalansı ortalama %0,44'tür (kadınlarda %0,59, erkeklerde ise %0,37) (71). Örneğin sülfasalazin, taş oluşumunu indükleyen ilaçlardan biridir. Asetilsülfapiridin, AS'de dahil olmak üzere SpA seyrinde görülen periferik artritte genellikle kullanılan bir sülfasalazin metabolitidir. Sülfasalazin ayrıca RA, inflamatuvar barsak hastalıkları ve juvenil kronik artritli hastalarda kullanılmaktadır. Literatürde psöriyatik artrit, juvenil kronik artrit ve ülseratif kolitli hastalarda sülfasalazin kullanımına bağlı ürolitiazis gelişimi bildirilmiştir (1,72).

Her ne kadar bazı olgu raporlarında, yansıma kızılötesi spektroskopisi (*reflectance infrared spectroscopy*) ve gaz kromatografisi - kütle spektrometrisi (*gas chromatography-mass spectrometry*) ile asetilsülfapiridin kaynaklı böbrek taşı oluşumu doğrulansa da ürolitiazisin sülfasalazin veya hastalığın kendisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir. AS hastalarında sülfasalazin kullanımı ile renal taş oluşumu arasında somut bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (73).

Sülfasalazinin ürolitiazis üzerindeki potansiyel rolünü açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. AS tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (*NSAID'ler*) ve anti-TNF-alfa ajanlardır. AS'de renal taş

oluşumuna katkıda bulunan anti-TNF-alfa ajanlarını ve NSAID'leri etkileyen kesin bir veri yoktur. Bununla birlikte, NSAID'lerin papiller nekroza yol açabileceği ve bazen staghorn taşlarını taklit ettiği bildirilmiştir (1).

2.2.8. Ürolitiyazisin klinik önemi

Kronik bir hastalık olarak AS yaşam kalitesini düşürmekte, morbidite ve mortalite oranını yükseltmekte ve sağlık maliyetlerini arttırmaktadır. AS ile ilişkili ürolitiyazisli hastalar, genel popülasyondaki ürolitiyazis vakalarına kıyasla daha yüksek nüks oranlarına sahiptir (5,7). Korkmaz ve arkadaşları, 2012 yılında raporladıkları bir çalışmada 23 ürolitiyazis hastasının 13'ünde çoklu AS atakları öyküsü olduğunu belirttiler (65).

AS ile ilişkili ürolitiyazisin bir başka ilginç özelliği de cerrahi müdahale gereksiniminin, genel popülasyonda görülen ürolitiyazise kıyasla üç kat daha sık olmasıdır. Bu biraz AS ile ilişkili ürolitiyazisde görülen daha karmaşık seyir ile ilişkilidir. Jakopsen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hastaların %64'üne ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (*extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL*), %25'ine üreteroskopik prosedürler, %2'sine cerrahi girişim, %6'sına perkütan nefrolitotomi ve %3'üne retrograd intrarenal cerrahisi uygulandığı rapor edilmiştir. Cerrahi gereksinimin belirleyicileri arasında daha önce geçirilmiş ürolitiyazis atağı, ileri yaş ve aterosklerotik kalp hastalığı bulunur. Aterosklerotik hastalık varlığında cerrahi müdahale gereksinimi, bu vakaların karmaşıklığını daha da arttırmaktadır (5,7).

AS ile ilişkili ürolitiyazisin bir başka dezavantajı ise piyelonefrite neden olabilmesidir. Ancak bu konuda elimizde bir veri yoktur. Bununla birlikte, Crohn ile ilişkili ürolitiyazisli hastaların %4-23'ünde piyelonefrit gelişmektedir ve bu oran genel nüfusa göre 10-100 kat daha yüksektir (74).

Bazı AS'li bazı hastalar tedavide anti-TNF alırlar ve bu tedavi de hastaları bu tür komplikasyonlara daha duyarlı hale getirmektedir. Tekrarlayan renal taş oluşumları ve tekrarlanan piyelonefrit atakları kronik böbrek hastalığına yol açabilir (75). Vupputuri ve arkadaşları (76), kronik böbrek hastalığı olasılığının ürolitiyazis öyküsü olan kişiler arasında iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ürolitiyazis durumunda kronik

böbrek hastalığı için bir başka potansiyel risk faktörü perkütan nefrolitotomidir. Perkütan nefrolitotomi sonrasında, hastaların %16,4'ünde böbrek fonksiyonlarında bozukluk gelişebilmektedir. Bu nedenle, hem ürolitiazisin böbrekler üzerindeki olumsuz etkileri, hem de onları tedavi etmeye yönelik müdahaleler böbrek fonksiyonları için tehdit oluşturmaktadır (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Bu çalışma olgu kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalından ürolitiazisi olan yaklaşık 30 AS hastası ile her indeks olguya karşılık gelen ve ürolitiazis öyküsü olmayan ve USG ile taş varlığı gösterilmeyen 60 hasta alındı.

Çalışmaya alınmama ölçütleri:

Çalışmaya katılmak istemeyen, yazılı onam vermeyen hastalar alınmadı. Kolonoskopi yapılmasını engelleyecek hastalıkları olan (kalp, akciğer) hastalar, oral antikoagülan alan hastalar alınmadı. Barsak inflamasyonunu baskılaması nedeniyle infliximab ve adalimumab kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. barsak inflamasyonu üzerine etkisi olmaması nedeniyle etanercept kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

AS tanısı için Modifiye New York AS sınıflandırma ölçütleri dikkate alındı.

1. Lomber bölgenin üç planda hareket kısıtlılığı
2. Dorsolomber bölgede ağrı veya ağrı öyküsü
3. Göğüs ekspansiyonunda azalma (<2.5cm)

Kesin AS tanısı için

Evre 3-4 sakroileit + en az bir klinik

Evre 3-4 sakroileit veya evre 2 ilateral sakroileit ve ilk klinik kriter veya ikinci ve üçüncü kriterler.

Yukardaki ölçütlerden yararlanılarak AS tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Modifiye New York AS sınıflandırma ölçütlerine göre AS tanısı alan 90 hastanın (26 böbrek taşı olan 64 böbrek taşı olmayan) hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kayıp ölçümleri için BASDAİ kullanıldı ve kaydedildi. BASDAİ için hasta tarafından doldurulmak üzere hazır ve daha önceden verifiye edilmiş formlar kullanıldı.

Akut faz yanıtının değerlendirilmesi amacıyla böbrek taşı olan ve olmayan hastalardan, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein çalışıldı. C-reaktif protein kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 8000 (Roche, Mannheim, Almanya)

otoanalizörü ile ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı Westergren uyumlu method ile Vacuplus ESR120 (Len-med, Ankara, Türkiye) cihazında ölçüldü. Kanda çalışılan parametrelerin normal laboratuvar aralıkları eritrosit sedimentasyon hızı için erkekte 0-10mm/saa, kadında 0-20mm/saa; C-reaktif protein için 0-5.0mg/L kabul edildi. Barsak inflamasyon belirteci olarak bütün hastalarda dışkı kalprotektin düzeyi çalışıldı. Dışkıda kalprotektin değerlendirimi Calfast XT (Eurospital, Trieste, İtalya) kitleri kullanılarak immunokromojenik yöntemle çalışıldı. Kalprotektin konsantrasyonları Calfast Reader (Eurospital, Trieste, İtalya) ile hesaplandı. Barsak inflamasyonunun varlığı, kalprotektin düzeyi 70 µg/g ve üzerinde olan hastalara kolonoskopi yapılarak değerlendirildi. Beraberinde kolonoskopik biyopsi yapılarak inflamasyonun var olup olmadığı belirlendi.

3.3. Radyolojik Değerlendirme

Çalışma grubuna ESOGÜTF Radyoloji Anabilim Dalından bir öğretim üyesi tarafından böbrek taşı varlığının gösterilmesi amacıyla böbrek ultrasonografisi yapıldı. Böbrek ultrasonografisi Toshiba Aplio 500 (Japonya) renkli doppler USG cihazı ile yapıldı. Aktif renal taşı olanlarla, taş düşürme öyküsü olan hastalar renal taşı olan ankilozan spondilit hastaları grubuna dahil edildi.

3.4. Etik Bilgi

Çalışmaya katılan renal taşı olan ve olmayan ankilozan spondilit hastalarına gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onayları alındı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 22.01.2018 gün ve 07 sayılı kararıyla onay alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 18.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları kullanılarak yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edildi. Bağımlı ve bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere, One Way Analysis of Variance (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Student Newman Keuls Methoddan yararlandı) ve One Way Repeated Measures Analysis of Variance ile

analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method yararlanıldı), Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey Test yararlanıldı) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulandı. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılanların yaş ortalaması $43,26 \pm 10,914$; tanı yaşı ortalaması $33,29 \pm 10,442$; gecikme yılı $6,29 \pm 5,24$; BASDAİ ortalaması $2,93 \pm 1,90$; Sedimentasyon ortalaması $18,01 \pm 14,00$; CRP ortalaması $6,26 \pm 7,36$; kalprotektin düzeyi ortalaması $63,32 \pm 40,13$ olduğu tespit edilmiştir; %63,3'nün (n=57) erkek, %36,7'sinin (n=33) kadın olduğu; %62,2'de (n=56) tanıda gecikme olmadığı; %28,9'da (n=26) böbrek taşı olduğu; %10'da (n=9) hala böbrek taşı olduğu; %12,2'nin (n=11) ise 1 defadan fazla taş düşürdükleri tespit edilmiştir (Tablo 4.1'de hastalara ait demografik ve klinik özellikler bulunmaktadır). Katılımcıların %85,6'nın (n=77) ishali olmadığı, %14,4'nün (n=13) ishal olduğu; %10'da (n=9) 4 defadan daha az ishal vakasının görüldüğü; %8,9'da (n=8) eşlik eden karın ağrısı olmadığı; %86,7'de (n=78) kalprotektin düzeyinin $70 \mu\text{g/g}$ 'den küçük, %13,3'de (n=12) $70 \mu\text{g/g}$ 'den büyük olduğu ve %7,8'de (n=7) ise İBH olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri

		Sıklık	Yüzde
Yaş	Ort. 43.26		
	Std sapma 10.914		
Cinsiyet	Erkek	57	63.3
	Kadın	33	36.7
Tanıda gecikme	Yok	34	37.8
	Var	56	62.2
Böbrek taşı	Yok	64	71.1
	Var	26	28.9
Şimdi var mı?	Yok	9	10.0
	Var	17	18.9
Taş düşürme hikayesi	Yok	8	8.9
	Var	18	20

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri (devamı)

Taş düşürme kaç kere ?	1	7	7.8
	>1	11	12.2
İshal	Yok	77	85.6
	Var	13	14.4
İshal varsa?	<4	9	10.0
	4-6	3	3.3
	>6	1	1.1
Eşlik eden karın ağrısı ?	Yok	8	8.9
	Var	5	5.6
Kalprotektin	<70 µg/g	78	86.7
	>70 µg/g	12	13.3
İBH?	Yok	7	7.8
	Var	5	5.6

Tablo 4.2’de böbrek taşı varlığının bazı değişkenlere göre değerlendirilmesi verilmiştir. Tabloya göre böbrek taşı olmayanlarda yaş ortalamasının $43,95 \pm 11,53$; böbrek taşı olanlarda yaş ortalamasının $41,54 \pm 9,18$ olduğu; böbrek taşı olmayanlarda tanı yaşının ortalamasının $35,23 \pm 9,87$; böbrek taşı olanlarda $28,50 \pm 10,43$ olduğu; gecikme yılının böbrek taşı olmayanlarda ortalamasının $5,77 \pm 4,70$; böbrek taşı olanlarda $8,00 \pm 6,69$; BASDAİ’nin böbrek taşı olmayanlarda $2,98 \pm 1,81$; böbrek taşı olanlarda $2,81 \pm 1,81$ olduğu; CRP’nin böbrek taşı olmayanlarda ortalamasının $7,30 \pm 8,00$; böbrek taşı olanlarda ise $3,71 \pm 4,67$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Yapılan analizler sonucunda yaş, tanı yaşında gecikme, BASDAİ değeri ve CRP’nin İBH varlığı veya yokluğu ile istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Ancak tanı yaşı ve eritrosit sedimentasyon hızı ile böbrek taşı varlığı

arasında anlamlılık tespit edilmiştir. Böbrek taşı olmayanlarda hem tanı yaşının hem de eritrosit sedimentasyon hızının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.2). Tanıda gecikme olmayanların %61,8'de ($n=21$) böbrek taşı olmadığı, %38,2'de ($n=13$) böbrek taşı olduğu; tanıda gecikme olanların %76,8'de ($n=43$) böbrek taşı olmadığı, %23,2'de ($n=13$) böbrek taşı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda tanıda gecikme olması ile böbrek taşı varlığı arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Böbrek taşı olmayanların %70,5'de ($n=44$) kalprotektin düzeyi <70 $\mu\text{g/g}$ olduğu ve bunların %29,5'de ($n=23$) böbrek taşı olduğu; kalprotektin düzeyi >70 $\mu\text{g/g}$ olanların %76,8'de ($n=43$) böbrek taşı olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda böbrek taşı olması ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ayrıca yaş ile böbrek taşı olması arasında da istatistiksel anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$)

Tablo 4.2. Böbrek taşı varlığının bazı değişkenlere göre değerlendirilmesi

	Böbrek taşı	N	Ort.	P
Yaş	Yok	64	43.95	,376
	Var	26	41.54	
Tanı yaşı	Yok	64	35.23	,009
	Var	26	28.50	
Gecikme yılı	Yok	43	5.77	,208
	Var	13	8.00	
BASDAİ	Yok	64	2.9813	,590
	Var	26	2.8115	
ESH	Yok	64	19.5781	,013
	Var	26	14.1538	
CRP	Yok	64	7.3047	,204
	Var	26	3.7192	
Kalprotektin <70	Yok	55 (%70.5)		,750
	Var	23 (%29.5)		
Kalprotektin >70	Yok	9 (%75.0)		,750

Tablo 4.2. Böbrek taşı varlığının bazı değişkenlere göre değerlendirilmesi (devamı)

	Var	3 (%25.0)		
Tanıda gecikme yok	Yok	21 (%61.8)		,127
	Var	13 (%38.2)		
Tanıda gecikme var	Yok	43 (%76.8)		,127
	Var	13 (%23.2)		

Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, $p < 0,05$. Testi; değerlendirmelerde Ki-kare, $p < 0,05$ testi kullanılmıştır.

Tablo 4.3'te kalprotektin düzeyinin $70 \mu\text{g/g}$ 'den büyük olup olmamasına göre klinik ve bazı laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Tabloya göre kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olanlarda tanı yaşının ortalamasının $33,63 \pm 10,47$; kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olanlarda tanı yaşı ortalaması $31,08 \pm 10,37$ olduğu; gecikme yılının kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olanlarda ortalamasının $6,00 \pm 4,75$ kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olanlarda $8,00 \pm 7,80$; BASDAİ'nin kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olanlarda $3,01 \pm 1,89$; kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olanlarda $2,40 \pm 1,96$ olduğu; CRP'nin kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olanlarda ortalamasının $6,55 \pm 7,60$; kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olanlarda ise $4,44 \pm 5,41$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3). Tanıda gecikme olmayanların %88,2'de ($n=30$) kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu, %11,8'de ($n=4$) kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olduğu; tanıda gecikme olanların %85,7'de ($n=48$) kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu, %14,3'de ($n=8$) kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda tanı yaşında gecikme, tanı yaşı, BASDAİ değeri, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin kalprotektin düzeyi ile istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4.3). Yapılan analiz sonucunda tanıda gecikme durumu ile kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ 'den küçük olup olmaması ile arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Böbrek taşı olmayanların %85,9'da ($n=55$) kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu, %14,1'de ($n=9$) kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olduğu; böbrek taşı olanların %88,5'de ($n=23$) kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz

sonucunda böbrek taşı olması ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

İshal olmayanların %88,3’de kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu, %11,7’de ($n=9$) kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olduğu; ishal olanların %76,9’da ($n=10$) kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu, %23,1’de ($n=3$) kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda ishal ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca yaş ile İBH varlığı arasında da istatistiksel anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Kalprotektin düzeyinin 70’den büyük olup olmamasına göre klinik ve bazı laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması

	Kalprotektin	N	Ort.	P
Tanı yaşı	$<70 \mu\text{g/g}$	78	33.63	,505
	$>70 \mu\text{g/g}$	12	31.08	
Gecikme yılı	$<70 \mu\text{g/g}$	48	6.00	,741
	$>70 \mu\text{g/g}$	8	8.00	
BASDAİ	$<70 \mu\text{g/g}$	78	3,0128	,313
	$>70 \mu\text{g/g}$	12	2,4083	
ESH	$<70 \mu\text{g/g}$	78	18,7179	,399
	$>70 \mu\text{g/g}$	12	13,4167	
CRP	$<70 \mu\text{g/g}$	78	6,5500	,665
	$>70 \mu\text{g/g}$	12	4,4417	
Tamda gecikme yok	$<70 \mu\text{g/g}$	30 (%88.2)		,733
	$>70 \mu\text{g/g}$	4 (%11.8)		
Tamda gecikme var	$<70 \mu\text{g/g}$	48 (%85.7)		,733
	$>70 \mu\text{g/g}$	8 (%14.3)		
Böbrek taşı yok	$<70 \mu\text{g/g}$	55 (%85.9)		,750
	$>70 \mu\text{g/g}$	9 (%14.1)		
Böbrek taşı var	$<70 \mu\text{g/g}$	23 (%88.5)		,750

Tablo 4.3. Kalprotektin düzeyinin 70'ten büyük olup olmamasına göre klinik ve bazı laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması (devamı)

	>70 µg/g	3 (%11.5)		
İshal yok	<70 µg/g	68 (%88.3)		,264
	>70 µg/g	9 (%11.2)		
İshal var	<70 µg/g	10 (%76.9)		,264
	>70 µg/g	3 (%23.1)		

Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, $p < 0,05$. Testi; değerlendirmelerde Ki-kare, $p < 0,05$ testi kullanılmıştır.

Tablo 4.4'de İBH varlığının bazı değişkenler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması verilmiştir. Tabloya göre erkeklerin %55,6'da İBH varlığı olmadığı, %44,4'de (n=4) İBH olduğu; kadınların %66,7'de (n=2) İBH varlığı olmadığı, %33,3'de (n=2) İBH varlığı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda cinsiyetler arasında İBH varlığı ile ilgili anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Tanıda gecikme olmayanların %50'de (n=5) İBH varlığı olmadığı, %50'de (n=5) İBH varlığı olduğu; tanıda gecikme olanların %62,5'de (n=5) İBH varlığı olmadığı, %37,5'de (n=3) İBH varlığı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda tanıda gecikme durumu ile İBH varlığı arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Böbrek taşı olmayanların %44,4'de (n=4) İBH varlığı olmadığı, %56,5'de (n=5) İBH varlığı olduğu; böbrek taşı olanların %100,0'de (n=5) İBH olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda böbrek taşı olma durumu ile İBH varlığı arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

İshal olmayanların %55,6'da (n=5) İBH varlığı olmadığı, %44,4'de (n=4) İBH varlığı olduğu; ishal olanların %66,7'de (n=2) İBH varlığı olmadığı, %33,3'de (n=2) İBH varlığı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda ishal ile İBH varlığı arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir.

İBH olanlarda $30,20 \pm 10,52$ olduğu; gecikme yılının İBH varlığı olmayanlarda ortalamasının $10,40 \pm 8,59$; İBH varlığı olanlarda $4,00 \pm 5,19$; BASDAİ'nin İBH varlığı olmayanlarda $2,85 \pm 1,64$; İBH varlığı olanlarda $1,78 \pm 2,37$ olduğu; CRP'nin İBH varlığı olmayanlarda ortalamasının $5,17 \pm 7,11$; İBH varlığı olanlarda ise $3,42 \pm 1,60$

olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.4). Yapılan analizler sonucunda yaş, tanı yaşında gecikme, tanı yaşı, BASDAİ değeri, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin İBH varlığı veya yokluğu ile istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.4. İBH varlığının bazı değişkenler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

	İBH durumu	N	Ort.	p
Tanı yaşı	Yok	7	31.71	,807
	Var	5	30.20	
Gecikme yılı	Yok	5	10.40	,174
	Var	3	4.00	
BASDAİ	Yok	7	2.8571	,327
	Var	5	1,78	
ESH	Yok	7	10,4286	,117
	Var	5	17,60	
CRP	Yok	7	5,1714	,370
	Var	5	3,42	
Erkek	Yok	5 (%55.6)		,735
	Var	4 (%44.4)		
Kadın	Yok	2 (%66.7)		,735
	Var	1 (%33.3)		
Tanıda gecikme yok	Yok	2 (%50.0)		,679
	Var	2 (%50.0)		
Tanıda gecikme var	Yok	5 (%62.5)		,679
	Var	3 (%37.5)		
Böbrek taşı yok	Yok	4(%44.4)		,091
	Var	5 (%55.6)		
Böbrek taşı var	Yok	3 (%100.0)		,091
	Var	0 (%0.0)		
İshal yok	Yok	5 (%55.6)		,735
	Var	4(%44.4)		

Tablo 4.4. İBH varlığının bazı değişkenler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması(devamı)

İshal var	Yok	2 (%66.7)		,735
	Var	1 (%33.3)		

Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, $p<0,05$. Testi; değerlendirmelerde Ki-kare, $p<0,05$ testi kullanılmıştır

Tablo 4.5’de biyolojik ajan kullanımının bazı değişkenlere göre değerlendirilmesi verilmiştir. Tabloya göre tanıda gecikme olmayanların %64,7’de (n=22) biyolojik ajan kullanılmadığı, %35,3’de (n=12) biyolojik ajan kullanımının olduğu; böbrek taşı olmayanların %62,5’de (n=40) biyolojik ajan kullanılmadığı, %37,5’de (n=24) biyolojik ajan kullanımının olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda tanıda gecikme ve böbrek taşı durumu ile biyolojik ajan kullanımı arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Biyolojik ajan kullanmayanların %60,3’de (n=47) kalprotektin düzeyi $<70 \mu\text{g/g}$ olduğu ve bunların %39,7’de (n=31) biyolojik ajan kullanımının olduğu; kalprotektin düzeyi $>70 \mu\text{g/g}$ olanların %58,3’de (n=7) biyolojik ajan kullanımının olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda biyolojik ajan kullanma durumu ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ayrıca ishal varlığı ile biyolojik ajan kullanımı arasında da istatistiksel anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Biyolojik ajan kullanmayanlarda tanı yaşının ortalamasının $33,67\pm 9,15$ biyolojik ajan kullananlarda tanı yaşı ortalaması $32,72\pm 12,40$ olduğu; gecikme yılının biyolojik ajan kullanmayanlarda ortalamasının $7,28\pm 5,74$ biyolojik ajan kullananlarda $4,96\pm 4,26$; BASDAİ’nin biyolojik ajan kullanmayanlarda $2,97\pm 1,92$; biyolojik ajan kullananlarda $2,86\pm 1,89$ olduğu; CRP’nin biyolojik ajan kullanmayanlarda ortalamasının $6,46\pm 7,22$; biyolojik ajan kullananlarda ise $5,98\pm 6,88$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.5). Yapılan analizler sonucunda tanı yaşında gecikme, tanı yaşı, BASDAİ değeri, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP’nin biyolojik ajan kullanım durumu ile istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Biyolojik ajan kullanımının klinik ve bazı laboratuvar değişkenler üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

	Biyolojik ajan kullanımı	N	Ort.	p
Tanı yaşı	Yok	54	33.67	,517
	Var	36	32.72	
Gecikme yılı	Yok	30	7.28	,147
	Var	26	4.96	
BASDAİ	Yok	54	2.9796	,795
	Var	36	2.8611	
ESH	Yok	54	17.6111	,609
	Var	36	18.6111	
CRP	Yok	54	6.4611	,665
	Var	36	5.9806	
Tamda gecikme yok	Yok	22 (%64.7)		,478
	Var	12 (%35.3)		
Tamda gecikme var	Yok	32 (%57.3)		,478
	Var	24 (%42.9)		
Böbrek taşı yok	Yok	40 (%62.5)		,448
	Var	24 (%37.5)		
Böbrek taşı var	Yok	14 (%53.8)		,448
	Var	12 (%46.2)		
İshal yok	Yok	48 (%62.3)		,271
	Var	29 (%37.7)		
İshal var	Yok	6 (%46.2)		,271
	Var	7 (%53.8)		
Kalprotektin <70 µg/g	Yok	47 (%60.3)		,899
	Var	31 (%39.7)		
Kalprotektin >70 µg/g	Yok	7 (%58.3)		,899
	Var	5 (%41.7)		

Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, p<0,05. Testi; değerlendirmelerde Ki-kare, p<0,05 testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız ürolitiyazisi olan 26 ve olmayan 64 olmak üzere, toplam 90 AS'li hastada gerçekleştirildi. Barsak inflamasyonu üzerine etkisi olmaması nedeniyle tedavide *etanercept* kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kayıp ölçümleri için *BASDAI*, akut faz yanıt göstergesi olarak eritrosit sedimentasyon hızı (*ESH*) ve C-reaktif protein (*CRP*) ölçümleri yapıldı. Taş varlığı için renal USG, barsak inflamasyonu tanısı için dışkıda kalprotektin düzeyleri çalışıldı. Kalprotektin düzeyi 70 ve daha üzeri olan hastalara kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsi işlemi yapıldı.

Çalışmamızın genel bulgularına göre; AS'li hastalarının yaş ortalaması $43,2 \pm 10,9$ yıl idi. Hastaların yarısından fazlası (%60) 4. ve 5. dekatlarda ve yine yarısından fazlası (%63,3) erkeklerden oluşmakta idi. Araştırmaya katılan hastaların yarısından fazlasında (%62,2) AS tanısı geç konulmuştu. Hastalığın tanı yaşı ortalaması $33,3 \pm 10,4$; tanıda gecikme zamanı ise $6,3 \pm 5,2$ yıl idi.

Çalışmamızın ana bulguları olarak; ürolitiyazisi olan AS'li hastaların ($n=26$) sadece 3'ünde kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi. Ayrıca ürolitiyazisi olmayan hastaların ($n=64$) 9'unda da kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi. Yapılan korelasyon analizinde; ürolitiyazis varlığı durumu ile kalprotektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Ayrıca İBH'si olan AS hastalarının ($n=5$) hiçbirinde ürolitiyazis gözlenmedi. Yapılan analiz sonucunda; İBH varlığı durumu ile ürolitiyazis varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Ürolitiyazis varlığı durumu ile hastalığın tanı yaşı ve ESH parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Ürolitiyazisi olan hastalarda hastaların tanı konulduğu yaş ile ESH değerleri daha düşük idi ($p<0,05$). Diğer parametrelerde anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Barsak inflamasyonu ile böbrek taşı arasında yapılan çalışmalar var ancak AS'de barsak inflamasyonu ile böbrek taşı ilişkisini inceleyen çalışma yok. Ancak AS ve kalprotektin arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Her ne kadar kolonoskopi İBH tanısı için altın standart olarak görülse de, yakın tarihli bir çalışma kapsül endoskopinin SpA bağlamında CH tanısında klasik kolonoskopiden daha üstün

olduğunu göstermiştir. Kapsül endoskopi ve klasik kolonoskopi yapılan hastaların sırasıyla % 42.2 ve % 10.9'unda ince barsak iltihabı olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, pozitif bulgular gastrointestinal sistemden semptomatoloji ile değil, yüksek dışkı kalprotektin düzeyleri ile ilişkili olup, birçok SpA hastasının “sessiz” IBH'ye sahip olduğunu doğrulamaktadır (32).

Yüksek dışkı kalprotektin düzeyine sahip olan SpA'lı hastalarda, serumda kalprotektin veya CRP düzeyleri yüksek olan hastaların barsak inflamasyonu sıklığının düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edildi (33).

Ankilozan spondilite ürolitiyazis prevalansı birçok çalışmada farklı olarak bulunmuştur. Romanya'da 1972 yılında yapılan bir çalışmada, AS hastalarında ürolitiyazis oranı %13,6 olarak bildirilmiştir (37). 1973 yılında Hırvatistan'da, 400 AS'li hastada yapılan bir başka çalışmada ise ürolitiyazis oranının %8,5 olduğu ve spinal ankiloz ile kalça eklem tutulumunun ürolitiyazis oluşumu için bir risk faktörü olduğu rapor edildi (38). 1989 yılında İspanya'daki bir çalışmada ise AS hastalarının ($n=23$) %25'inde ürolitiyazis tespit edildi (39). 2006 yılında, ABD'de yapılan bir çalışmada AS de dahil olmak üzere SpA'lı hastalarda ürolitiyazis prevalansı %29,11 gibi yüksek bir oran olarak bulunmuştur (41). Son yıllarda yapılan kesitsel çalışmalarda ise bu oranlar Kanada'da %7,5 ($n_{AS}=504$) (6), İran'da %11,7 ($n_{AS}=163$) (43), İsveç'te ise %1.6/4 ($n_{AS}=8572$) (7) olarak rapor edilmiştir. (**Tablo 5.1**)

Ankilozan spondilite ürolitiyazis birlikteliği ile ilgili olarak; Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise bu oranlar 2005, 2006, 2011 ve 2015 yıllarında yapılan çalışmalarda sırasıyla %24 ($n_{AS}=83$) (4), %11,3 ($n_{AS}=53$) (40), %27,5 ($n_{AS}=102$) (42) ve %18,4 ($n_{AS}=38$) (44) olarak rapor edilmiştir. Bu verilere dayanarak, genel popülasyona kıyasla, AS'li hastalarda ürolitiyazisin 2,5 kat daha sık görüldüğü söylenebilir (1). AS'de spinal mobilitenin kısıtlı olması ve değişmiş piyelo-pelvik pozisyonu (37), lomber hem de femur boynu kemik mineral dansitelerinin düşük olması (40), ürolitiyazis için altta yatan bir predispozan faktör olabileceğini tahmin edilmektedir. (**Tablo 5.1**)

Bizim çalışmamızda AS'li hastalardaki ürolitiyazis varlığı oranı %28,8 (26/90) gibi yüksek bir rakamdı. Ancak bu çalışma AS hastaları için taş sıklığını değerlendiren

bir çalışma değildi. Bu nedenle bu değerin gerçek taş sıklığını yansıtmayacağını söyleyebiliriz. (*Tablo 5.1*)

Tablo 5.1. Ankilozan spondilitli hastalarda ürolitiyazis sıklığı bildirilen yayınlar (1).

Yazarlar	Yıl	Ülke	AS Hastaları (n)	Kontrol grupları		AS ürolitiyazis (%)	Kontrol ürolitiyazis (%)
				SK (n)	HK (n)		
Elian ve ark.	1972	Romanya	22	-	-	13,6	-
Mladenovic	1973	Hırvatistan	400	-	-	8,5	1.9 GP
Jimenez Balderas ve ark.	1989	İspanya	23	-	-	25	-
Korkmaz ve ark.	2005	Türkiye	83	92	72 BH	24	3.3 HC; 5.5 BD
İncel ve ark.	2006	Türkiye	53	25	-	11,3	12
Canales ve ark.	2006	ABD	143 SpA	-	168 RA	29,11	12.5
Cansu ve ark.	2011	Türkiye	102	-	-	27,5	-
Lui ve ark.	2011	Kanada	504	-	-	7,5	-
Fallahi ve ark.	2012	İran	163	7649	-	11,7	5.7
Jakobsen ve ark.	2014	İsveç	8572	39,639	-	1,6/4	0.7/1.8
Resorlu ve ark.	2015	Türkiye	38	38	-	18,4	10.4

Kısaltmalar: SK: sağlıklı kontrol, HK: hastalık kontrolü, GP: genel popülasyon, SpA: spondiloartropati, BH: Behçet hastalığı, RA: romatoid artrit.

Aksiyal SpA'larda genç yaş, erkek cinsiyeti, progresif hastalık, erken hastalık başlangıcı, radyolojik olarak sakroiliit varlığı, BASDAİ ile değerlendirilen yüksek

hastalık aktivitesi ve BASMİ ile ölçülen sınırlı spinal hareketlilik gibi parametreler ile mikroskobik seviyede yani sessiz intestinal inflamasyon arasında ilişki gösterilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda ise; tüm hastalardaki ortalamalara göre, BASDAİ değeri $2,93 \pm 1,90$, ESH $18,01 \pm 14,01$; CRP $6,27 \pm 7,36$ ve kalprotektin düzeyi $63,33 \pm 40,14$ idi.

Ankilozan spondilitte subklinik barsak tutulumu görülür. Ankilozan spondilitli hastalarda İBH'lerin prevalansı %6-14 arasında değişiklik göstermektedir. Sessiz (*silent*) yani mikroskobik barsak inflamasyonu ise AS hastalarının yaklaşık %60'ında belirgindir. Ayrıca İBH'nin oluşumu ile AS hastalığının klinik aktivitesi arasında ilişki gösterilmiştir (3).

Stolwijk ve arkadaşları, kontrol grubu ile eşleştirilmiş olan 4.101 AS'li hastada yaptıkları bir çalışmada, AS teşhisi sırasında İBH varlığı oranını %3,7, insidansını 2,4/1.000 kişi/yıl, 20 yıllık kümülatif insidansını ise %7,5 olarak buldular. Araştırmacılar AS'li hastalarda İBH prevalansının %6,8 (%95CI: %6,1-7,7) olduğunu, bu oranın da genel popülasyonda beklenen yüzdelerden (%0,01-0,5) çok daha yüksek olduğunu belirttiler (11).

Fransa'da yapılan prospektif bir çalışmada da yeni AS tanısı konulmuş hastaların %7,2'sinde İBH gözlenmiştir (13). Ek olarak, erken aksiyal-SpA kohort frekansında ise İBH oranı %2.6 olarak rapor edildi (14). Benzer şekilde, büyük bir popülasyon çalışmasında İBH insidans oranının sağlıklı hastalara kıyasla, AS hastalarına göre 5,3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (15).

Van Sommeren ve arkadaşları, İBH ile çeşitli ekstra-intestinal belirti ve komplikasyonlarını değerlendirdikleri genetik bir çalışmada, İBH ile AS arasında sağlam genetik veriler; İBH ile ürolitiazis arasında ise sınırlı genetik veriler (*sadece aday gen çalışmaları*) olduğunu rapor ettiler (50).

Bizim çalışmamızda ise; tüm AS'li hastaların 13'ünde (%14,4) ishal vardı ve yalnız 5 hastada bu semptomu karın ağrısı da eşlik ediyordu. Hastaların 12'sinde (%13,3) kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi. Yapılan patolojik incelemede ise hastaların sadece 7'sinde (%5,6) İBH olduğu tespit edildi. Çalışmamızda bulunan bu oranlar literatür ile uyumlu idi. İBH'si olan AS hastalarının 4'ü erkek olup, 4'ünde ishal ve 3'ünde tanıda gecikme vardı. Bu hastaların hiçbirinde ürolitiazis gözlenmedi.

Hastaların tanı yaşı $30,20 \pm 10,52$ yıl, tanıda gecikme zamanı $4,00 \pm 5,20$ yıl, BASDAİ değeri $1,78 \pm 2,38$, ESH $17,60 \pm 8,11$, CRP ise $3,42 \pm 1,60$ idi. Yapılan analiz sonucunda; İBH varlığı durumu ile ürolitiazis varlığı, ishal, tanı yaşı, tanıda gecikme zamanı, BASDAİ, ESH ve CRP parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Çalışmamızdaki ürolitiazis ve İBH olgu sayısının az olması bu anlamlı olmayan ilişkinin bir nedeni olabilir.

İntestinal inflamasyonun göstergelerinden biri olan kalprotektin düzeyinin AS'li hastaların serum ve dışkılarında yükseldiği ve bu durumun radyolojik olarak belirlenen hastalığın şiddeti ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). İBH tanısı için, her ne kadar kolonoskopi altın standart olarak kabul edilse de yakın tarihli bir çalışmada, kapsül endoskopisinin SpA'lı hastalarda İBH tanısı için klasik kolonoskopiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (*tanı oranları sırasıyla %10,9 ve %42,2*). Kapsül endoskopi gözlenen inflamasyona ait pozitif bulguların -gastrointestinal sisteme ait semptomlarla değil- yüksek fekal kalprotektin düzeyleri ile ilişkili olması, bu çalışmadaki en ilginç bir bulgulardan biri idi (32).

Serum veya dışkıda ölçülen kalprotektin düzeyi, SpA hastalarında subklinik İBH'yi tanımlamak için de kullanılmıştır. Cypers ve arkadaşları (33), yüksek serum kalprotektin düzeylerinin SpA hastalarında subklinik mikroskobik (sessiz) kolit ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Østgård ve arkadaşları (34) ise subklinik barsak inflamasyonu olan hastaları tanımlamak için, fekal kalprotektin düzeyinin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini öne sürmüştür. Araştırmacılar çalışmada; fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalarda, düşük seviyelerde olanlara kıyasla, daha fazla sakroiliyak eklem inflamasyonu olduğunu rapor ettiler. Ayrıca, fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalar, Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Puanı (ASHAP) ile değerlendirilen adalimumab tedavisine daha iyi yanıt vermişlerdi.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında kalprotektin düzeyi makrofaj - nötrofil infiltrasyonunun gösterilmesi için özellikle önemlidir. AS'de serum ve dışkıda yükselen kalprotektin düzeyleri, AS'nin patogenezinde intestinal inflamasyonun olası rolünü göstermektedir (52).

Bizim çalışmamızda ise; AS hastalarının sadece %13,3'ünde ($n=12$) kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi. Bu hastaların 8'inde tanıda gecikme olmuştu. Ayrıca bu hastaların yalnızca 3'ünde ürolitiazis ve yine 3'ünde ishal vardı. Kalprotektin düzeyi 70'ten büyük olan AS'li hastaların tanı yaşı $31,08 \pm 10,37$ yıl, gecikme zamanı $8,00 \pm 7,80$ yıl, BASDAİ değeri $2,41 \pm 1,96$, ESH $13,42 \pm 7,23$, CRP değeri ise $4,44 \pm 5,42$ idi.

Ancak yapılan analizlerde; kalprotektin değerleri ile ürolitiazis, tanı yaşı, gecikme zamanı, BASDAİ, ESH ve CRP parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Bizim bulgularımız yukarıda belirtilen literatür bilgisi ile çelişmekte idi. Çalışmamızdaki ürolitiazis ve İBH olgu sayısının az olması bu çelişkinin bir nedeni olabilir.

Ürolitiazisi olan AS hastalarının 13'ünde tanıda gecikme vardı. Bu hastaların sadece 3'ünde kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi. Ayrıca ürolitiazisi olmayan hastaların ($n=64$) 9'unda da kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi. Ürolitiazisi olan AS'li hastaların tanı yaşı $28,50 \pm 10,43$ yıl, tanı gecikme zamanı $8,00 \pm 6,70$ yıl, BASDAİ değeri $2,81 \pm 2,14$, ESH $14,15 \pm 15,35$, CRP ise $3,71 \pm 4,67$ idi. Yapılan analiz sonucunda; ürolitiazis varlığı durumu ile hastalığın tanı yaşı ve ESH parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Ürolitiazisi olan hastalarda hastaların tanı konulduğu yaş ile ESH değerleri daha düşük idi ($p < 0,05$). Diğer parametrelerde anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızdaki ürolitiazis ve İBH olgu sayısının az olması bu çelişkinin bir nedeni olabilir.

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda; AS'li hastalarda ürolitiazisin de sık gözlemlendiği gösterildi (4-6). Ürolitiazis; tekrarlayan bir yapıya sahip olabileceğinden ve cerrahi müdahale gerektirebileceğinden, yalnızca AS'nin neden olduğu morbiditenin ötesinde önemli bir klinik sorun nedeni olabilir (7).

Ayrıca, ürolitiazis kronik böbrek hastalığına veya idrar yolu enfeksiyonları ile tıkanıklığına neden olabilir. Ürolitiazis, İBH ve AS arasında yakın bir ilişki olduğu iyi bilinmektedir (3). İsveç'te AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada, daha önce

yapılmış bir ürolitiazis öyküsü, İBH varlığı ve anti-TNF alfa tedavisinin ürolitiazis için öngörücü olduğu iddia edilmiştir (7).

Ankilozan spondilit hastalarında ürolitiazis tipinin tanınması patogenezinin de ışık tutabilir; ancak, AS hastalarındaki böbrek taşı tipleri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Genel popülasyonda en sık görülen böbrek taşı türü kalsiyum oksalattır. Hiperkalsiüri kalsiyum oksalat taşlarının oluşumu için en yaygın biyokimyasal risk faktörleridir. İnflamatuvar bir barsak hastalığı olan CH olanlarda ürolitiazis oranı (%10,5) daha fazladır. CH bulunan taşların çoğu aynı zamanda kalsiyum oksalat taşlarıdır (1,46).

Çalışmanın Sınırlamaları

Bununla birlikte çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır.

Bunların başında olgu sayısının azlığı yer almaktadır. Çalışmamızda 26 ürolitiazisli hasta vardı. Ayrıca 12 hastada kalprotektin düzeyi 70'ten büyük idi ve sadece 5 hastaya İBH tanısı konulmuştu. Muhtemelen daha az sayıda İBH'si olan AS'li hasta nedeniyle; barsak inflamasyonu, kalprotektin ve ürolitiazis başta olmak üzere birçok parametrenin komperatif ve korelatif analizleri anlamlı çıkmamıştır. Bunun için bir sonraki çalışmada -merkez sayısını da artırarak- olgu sayısının artırılması planlanmıştır.

İkinci olarak; çalışmamızın tüm aşaması, üçüncü basamak sağlık hizmetleri sunan bir merkezde (*Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi*) yapılmıştı. Bu nedenle hem olguların seçiminde hem de yönlendirmede yanlılık (*referral bias*) oluşmuş olabilir. Bu nedenle bazı bulgularımız eleştirilebilir idiler.

Bir başka sınırlılık etanerceptin barsak inflamasyonu üzerinde rolü olmadığı bilgisine dayanarak bu hastaları çalışma dışı tutmamıştık. Ancak yapılan yeni çalışmalar etanerceptin barsak inflamasyonunu geriletebileceğini göstermiştir. Bu da kalprotektin sonuçlarını etkilemiş olabilir. Kalprotektinin duyarlılığı barsak inflamasyonu konusunda yüksek olsa da subklinik kolitte duyarlılık ve özgüllüğü net değildir. Belki eşiği biraz daha düşük tutup biyopsi sayısını arttırabilirdik.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gelecekteki çıkarımlar ve sonuçlar

Ürolitiyazis AS'nin eklem dışı bir bulgusudur. Ürolitiyazis sıklığına ilişkin sınırlı sayıda veri vardır, bu da bu konuda az farkındalık olabilir. Artan farkındalık, bu konuda ürolitiyazisin gelişiminde rol oynayan etnik ve çevresel faktörleri daha iyi anlamamıza yardımcı olacak gelecekteki çalışmaları tetikleyecektir. Mevcut sınırlı verilere göre, ürolitiyazis hastalığın morbidite ve mortalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, taşların geliştirilmesinde yer alan mekanizmalarla ilgili çalışmalar gereklidir. Taş oluşumu birden fazla mekanizmaya bağlanabilir. İnflamatuar sitokinlerin ve immobilizasyonun neden olduğu kemik rezorpsiyonunun ve olası hiperkalsiüri, barsak iltihabından kaynaklanan oksalat emiliminin artması ve hiperoksalüri ve taş oluşumuyla ilişkili genetik faktörlerin kombine etkileri ürolitiyazise eğilim oluşturabilir. Bu mekanizmalara yönelik araştırmalar bu konuyu aydınlatacak ve önleme için gerekli tedbirleri sunacaktır. Ürolitiyazis öyküsü olan ve olmayan AS hastalarında idrarda litojenik ve antiltojenik faktörleri analiz eden tekrarlanan 24 saatlik üriner örneklemin yanı sıra AS hastalarındaki taş kompozisyonunun analizini içeren daha ileri çalışmaların, taş oluşumunda yer alan patogeneze hakkında daha fazla endikasyon vermesi beklenmektedir. (*Korkmaz C, 2017*).

KAYNAKLAR

1. Korkmaz C, Cansu DU, Sayer JA. Urolithiasis as an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2017;37:1949. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3788-0>.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011;22:554–560.
3. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2162–2176. doi:10.3748/wjg.v25.i18.2162
4. Korkmaz C, Ozcan A, Akcar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389–392.
5. Jakobsen AK, Jacobsson LT, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is nephrolithiasis an unrecognized extra-articular manifestation in ankylosing spondylitis? A prospective population-based Swedish national cohort study with matched general population comparator subjects. *PLoS ONE.* 2014;25:9.
6. Lui NL, Carty A, Haroon N, Shen H, Cook RJ, Inman RD. Clinical correlates of urolithiasis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38:1953-1956.
7. Jakobsen AK, Jacobsson LT, Patschan O, Hopfgarten T, Askling J, Kristensen LE. Surgical interventions for nephrolithiasis in ankylosing spondylitis and the general population. *Scand J Urol.* 2015;21:1–6.
8. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2443-8.
9. Kiltz U, Siebert S, Fragoulis G, McInnes I. In: Bijlsma JW, Hachulla E. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. BMJ Publishing group; 2018. Spondyloarthritis: Pathogenesis, Clinical aspects and Diagnosis; pp. 338–364.

10. Moltó A, Paternotte S, Comet D, Thibout E, Rudwaleit M, Claudepierre P, et al. Performances of the Assessment of SpondyloArthritis International Society axial spondyloarthritis criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: results from a multicenter, cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1472-81.
11. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1373-78.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
13. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78:598–603.
14. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717-27.
15. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196.
16. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, et al. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:633-40.
17. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Rizzello F, et al. Case-control study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: role of coexistent psoriasis. *J Rheumatol*. 2017;44:1341-46.

18. Van Praet L, Jans L, Carron P, Jacques P, Glorieus E, Colman R, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1186-89.
19. Van Praet L (A). The Ghent inflammatory arthritis and spondylitis cohort. *Ghent University Faculty of Medicine and Health Sciences (TEZ)*. 2014
20. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:414-17.
21. Gilis E, Mortier C, Venken K, Debusschere K, Vereecke L, Elewaut D. The role of the microbiome in gut and joint inflammation in psoriatic arthritis and spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2018;94:36-9.
22. Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:21-3.
23. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:631-42.
24. Liu S, Ding J, Wang M, Zhou W, Feng M, Guan W. Clinical features of Crohn disease concomitant with ankylosing spondylitis: A preliminary single-center study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4267.
25. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:387891.
26. IGAS. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium, Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013;45(7):730-8. doi:10.1038/ng.2667
27. Thjodleifsson B, Geirsson AJ, Björnsson S, Bjarnason I. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: a genealogic study in Iceland. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2633–2639.

28. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:521–533.
29. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010;4:257–268.
30. Nanda S. Spondyloarthropathies: novel genetic variants link ankylosing spondylitis and Crohn disease: evidence of a shared pathogenesis? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:70.
31. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:687–702.
32. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: The SpACE Capsule Study. *J Rheumatol*. 2018;45:498–505.
33. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1357–1362.
34. Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, Hansen IT, Jurik AG, Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018;47:48–55.
35. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:435–444.
36. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:413.
37. Elian N, Berinde L, Georgescu L, Ocica I, Saba I. Nephrouropathic manifestations in ankylopoietic spondylitis. *Med Interna*. 1972;24:187–193.
38. Mladenovic V. Nephrolithiasis in ankylosing spondylitis. *Rheumatizam* 1973;20:106–110.

39. Jimenez Balderas FJ, Robles EJ, Juan L, Badui E, Arellano H, Espinosa Said L et al. Purine metabolism in ankylosing spondylitis: clinical study. *Arch Invest Med* 1989;20:163–170.
40. Incel NA, Gökoğlu F, Nacir B, İncel N. Bone and stone in ankylosing spondylitis: osteoporosis and urolithiasis. *Clin Rheumatol* 2006;25:667–670.
41. Canales BK, Leonard SM, Singh JA, Orzano IM, Zimmermann B, Weiland D et al. Spondyloarthropathy: an independent risk factor for kidney stones. *J Endourol*. 2006;20:542–546.
42. Cansu DU, Çalışır C, Savaş Yavaş U, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:557–562.
43. Fallahi S, Jamshidi AR, Gharibdoost F, Mahmoudi M, Paragomi P, Nicknam MH et al. Urolithiasis in ankylosing spondylitis: correlation with BASDAI, BASFI and BASMI. *Caspian J Intern Med*. 2012;3:508–513.
44. Resorlu H, Adam G, Aylanc N, Akbal A, Ozdemir H. Prospective evaluation of the renal morphology and vascular resistance in patients with ankylosing spondylitis. *Med Ultrason*. 2015;17:180–184.
45. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1847–1860.
46. Gaspar SR, Mendonça T, Oliveira P, Oliveira T, Dias J, Lopes T. Urolithiasis and Crohn's disease. *Urol Ann*. 2016;8:297–304.
47. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol*. 1991;18:1542–1551.
48. Mielants H, van den Bosch F. Inflammatory bowel disease spondyloarthritis: epidemiology, clinical features, and treatment. In: Weisman MH, Reveille JD, Van der Heijde D (eds) *Ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies*, 1st edn. Mosby, Philadelphia, 2006. pp 65–74.

49. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1020–1025.
50. van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:987–994. doi:10.1097/MIB.0000000000000032
51. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506.
52. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:2020–2028.
53. Gönüllü E, Bilge NŞY, Cansu DU, Bekmez M, Musmul A, Akçar N, et al. Risk factors for urolithiasis in patients with ankylosing spondylitis: a prospective case-control study. *Urolithiasis.* 2017;45(4):353-7. doi: 10.1007/s00240-016-0911-8.
54. Shodjai-Moradi E, Ebringer A, Abuljadayel I. IgA antibody response to Klebsiella in ankylosing spondylitis measured by immunoblotting. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:233–237
55. Ardiçoğlu O, Atay MB, Ataoğlu H et al. IgA antibodies to Klebsiella in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1996;15:573–576.
56. Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, Wordsworth P, Judge A, Javaid MK et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1770–1776
57. Ou SM, Chen YT, Shih CJ, Tarng DC. Increased risk of bone fracture among patients with urinary calculi: a nationwide longitudinal population-based study. *Osteoporos Int.* 2015;26:1261–1269

58. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol*. 2014;41:1349–1356
59. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, Takayama L, Goncalves CR, Rodrigues MB, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R216.
60. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2319–2324
61. Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis-distinct clinical manifestations of increased cytokine induces bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:29–31.
62. Oddsson A, Sulem P, Helgason H, Edvardsson VO, Thorleifsson G, Sveinbjörnsson G et al. Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits. *Nat Commun*. 2015;14(6):7975
63. Sayer JA. The genetics of nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;110:e37–e43
64. Liu Z, Cui Y, Zhou X, Zhang X, Han J. Association of mineralization-related genes TNAP and ANKH polymorphisms with ankylosing spondylitis in the Chinese Han population. *Biosci Trends* 2013;7:89–92
65. Korkmaz C, Sayer JA. ANKH and renal stone formation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012;39:1756–54.
66. Mochhala SH, Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Renal calcium stones: insights from the control of bone mineralization. *Exp Physiol*. 2008;93:43–49
67. Tsui FW, Tsui HW, Cheng EY, Stone M, Payne U, Reveille JD et al. Novel genetic markers in the 5'-flanking region of ANKH are associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:791–797

68. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FW. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R513–R525
69. Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, Mourão AF, Vieira de Sousa E, Pinto P et al. ANKH and susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(1):131–134
70. Timms AE, Zhang Y, Bradbury L, Wordsworth BP, Brown MA. Investigation of the role of ANKH in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2898–2902
71. Hess B. Drug-induced urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 1998;8:331–334
72. De Koninck AS, Groen LA, Maes H, Verstraete AG, Stove V, Delanghe JR. Unusual type of kidney stone. *Clin Lab.* 2016;62:235–239
73. Russinko PJ, Agarwal S, Choi MJ, Kelty PJ. Obstructive nephropathy secondary to sulfasalazine calculi. *Urology.* 2003;62(4):748
74. Boussorra H, Sallami S, Said Y, Chebil M, Najjar T. Evaluation of urinary urolithiasis in Crohn's disease in Tunisian patients. *Tunis Med.* 2013;91:440–443
75. Keddis MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:390–396
76. Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol.* 2004;14:222–228.
77. Akman T, Binbay M, Aslan R et al. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy in 177 patients with chronic kidney disease: a single center experience. *J Urol.* 2012;187:173–177.

