

Ankilozan spondilit hastalarında böbrek taşı oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship between kidney stone formation and intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis

• Hava Demirhan¹, • Tuncer Temel², • Nevbahar Akçar Değirmenci³, • Zeynep Küskü Kiraz⁴,
• Şükrü Saygın Demir⁴, • Döndü Üsküdar Cansu⁵, • Cengiz Korkmaz⁵

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Böbrekte taş oluşumu, ankilozan spondilitin (AS) sık görülen ekstra-artiküler bulgularından birisidir. Bu çalışmada, AS hastalarında böbrek taşı varlığı ile bağırsak enflamasyonu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Yöntem: AS için 1984 Modifiye New York kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Renal taş (+) olan her hastaya karşılık gelen yaklaşık 3 renal taş (-) hasta çalışmaya dahil edildi (E: 57; K: 33). Hastaların ortalama yaşı 43±10,9 yıl; ortalama tanı yaşı 33±10 yıl ve tanı gecikmesi 6,2±5 yıl idi. Renal taş (+) olan 3 hastada (%11,5) kalprotektin düzeyi 70 µg/g üzerindiyken, renal taş (-) olan 9 hastada (%14) kalprotektin düzeyi yüksekti. Yüksek kalprotektin düzeyi olan 12 hastanın 5'inde (%41) bağırsak enflamasyon kanıtlarına rastlandı. Bu 5 hastada renal taş yoktu. Renal taş (+) ve kalprotektin düzeyi yüksek olan 3 hastada bağırsakta mikroskopik enflamasyon bulgularına rastlanmadı.

Bulgular: Renal taş (+) olan her hastaya (n=26) karşılık gelen yaklaşık 3 renal taş (-) hasta (n=64) çalışmaya dahil edildi (E: 57; K: 33). Hastaların ortalama yaşı 43±10,9 yıl; ortalama tanı yaşı 33±10 yıl ve tanı gecikmesi 6,2±5 yıl idi. Renal taş (+) olan 3 hastada (%11,5) kalprotektin düzeyi 70 µg/g üzerindiyken, renal taş (-) olan 9 hastada (%14) kalprotektin düzeyi yüksekti. Yüksek kalprotektin düzeyi olan 12 hastanın 5'inde (%41) bağırsak enflamasyon kanıtlarına rastlandı. Bu 5 hastada renal taş yoktu. Renal taş (+) ve kalprotektin düzeyi yüksek olan 3 hastada bağırsakta mikroskopik enflamasyon bulgularına rastlanmadı.

Sonuç: Dışkı kalprotektin düzeyi ile renal taş varlığı arasında bir ilişki bulunamadı. Çok daha fazla hasta sayısı, bağırsak mikro-çevresi üzerinde rolü olabilecek değişkenleri olabildiğince dışlayarak yapılacak seri kalprotektin ölçüm çalışmaları bu konuda çok daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, ürolitiazis, intestinal enflamasyon, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kalprotektin

Abstract

Objective: Renal stone formation is one of the extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis (AS). In these study, it is investigated whether there is a relationship between renal stone formation and intestinal inflammation in AS patients.

Methods: Patients meeting the 1984 Modified New York criteria for AS were included in the study. Calprotectin levels, an indirect indicator of intestinal inflammation, were measured in each patient. Colonoscopy and, if necessary, colonoscopic biopsy were performed in patients with calprotectin level >70 µg/g. AS patients who received infliximab or adalimumab were excluded from the study. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was discontinued at least 6 weeks ago.

Results: Ninety AS patients (M: 57; F: 33) (renal stone +: 26; renal stone -: 64) were included in the study. The mean age of the patients was 43±10.9 years; the mean age at diagnosis was 33±10 years and the diagnosis delay was 6.2±5 years. Calprotectin level was higher in 3 patients (11.5%) with renal stones (+), while calprotectin level was higher in 9 patients (14%) with renal stones (-). Histological evidence of intestinal inflammation was found in 5 (41%) of 12 patients with high calprotectin levels. These 5 patients did not have renal stones. In 3 patients with renal stone (+) and high calprotectin levels, no microscopic signs of inflammation in the intestine were observed.

Conclusion: No relationship was found between fecal calprotectin level and the presence of renal stones. Serial calprotectin measurement studies with a much higher number of patients, excluding variables that may have a role in the intestinal microenvironment, will give much more reliable results in this regard.

Keywords: Ankylosing spondylitis, urolithiasis, inflammatory bowel disease, intestinal inflammation, calprotectin

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Cengiz Korkmaz, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 533 541 91 79 E-posta: ckorkmaz@ogu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2679-0699

Geliş Tarihi/Received: 11.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2021

Atıf / Cite this article as: Demirhan H, Temel T, Akçar Değirmenci N, Küskü Kiraz Z, Demir SŞ, Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. Ankilozan spondilit hastalarında böbrek taşı oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):17-21

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Ankilozan spondilit (AS) sakroiliak ve aksiyal eklem enflamasyonu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Erkeklerde 2-3 kat daha sık görülür ve prevalansı %0,2 ile %1,2 arasındadır.^[1] AS'de anterior üveit, aortik kök enflamasyonu, apikal akciğer fibrozisi gibi ekstra-artiküler bulgular, kontrol edilemeyen enflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir.^[2] AS ile ilişkili böbrek etkilenimleri arasında, glomerülo nefrit, immünoglobulin (Ig) A nefropatisi, mikroskobik veya makroskobik hematüri ve amiloidoz olup sıklıkları %10 ile %35 arasında değişmektedir.^[2] AS'de bağırsak tutulumu en sık görülen ekstra-artiküler bulgulardan biridir. Klinik olarak belirgin enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), AS hastalarının %6-14'ünde, sessiz mikroskobik bağırsak enflamasyonu ise AS hastalarının yaklaşık %60'unda bulunmaktadır. Dışkı kalprotektin düzeyi bağırsak enflamasyonunun dolaylı bir göstergesidir.^[3] Sitozolik bir protein olup nötrofil aktivasyonu sırasında serbestleşir. Bağırsakta nötrofiller dışında monosit ve makrofajlarda da bulunur ve dışkıda stabil bir konumda kalabilir.^[3] Artmış düzeyi bağırsak lümenine nötrofil infiltrasyonunu gösterir. İBH ile irritabl bağırsak sendromu ve diğer fonksiyonel karın ağrıları arasındaki ayırıcı tanıda önemli bir laboratuvar testidir.^[4] Spondilartropatiler ile bağırsak enflamasyonunun ilişkili olduğu öteden beri bilinmektedir.^[5] AS/spondilartropatili hastalarda artmış dışkı kalprotektin düzeyinin gastrointestinal yakınmalardan bağımsız olarak, hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6] İBH'nin seyrinde görülen ekstraintestinal bulgulardan birisi ürolitiazisdir.^[7] Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, AS'li hastalarda da artmış bir böbrek taşı oluşumunun varlığı gösterilmiştir.^[8,9] İBH seyrinde de sık böbrek taşı oluştuğunu ve AS hastalarında da semptomatik veya sessiz bağırsak enflamasyonunun sık olmasını göz önünde bulundurduğumuzda, AS hastalarında böbrek taşı varlığı ile bağırsak enflamasyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak anlamlı olacaktır. Biz buradan hareketle AS hastalarındaki artmış böbrek taşı sıklığının bağırsak enflamasyonu ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu çalışma olgu kontrollü bir çalışmadır. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda, ürolitiazisi olanlar ve ürolitiazis öyküsü olmayan ve ultrasonografi (USG) ile taş varlığı gösterilmeyen ardışık AS hastaları alınacak şekilde planlandı. Bölümümüzde daha önce AS'de böbrek taşı oluşumu ile ilgili daha önce

yaptığımız çalışmamızda^[10] saptadığımız ve arşivimizde kayıtlı olan 30 hasta telefon ile ya da kontrol viziti sırasında doğrudan çalışmaya davet edildiler. İki hasta şehir dışında olmasını gerekçe göstererek, 4 hasta ise çalışmaya katılmak istemedikleri için çalışmaya alınmadılar. Çalışma sırasında 2 yeni böbrek taşı olan AS hastasının belirlenmesi ve çalışmaya katılmalarıyla taş pozitif hasta grubunu oluşturduk. Çalışmaya alınacak hasta sayısı için, tip 1 hata (α) 0,05 olarak kabul edildi. Çalışma gücü ($1-\beta$)=0,80; total örneklem büyüklüğü 77 olarak bulundu.

AS tanısı için Modifiye New York AS sınıflandırma ölçütleri dikkate alındı.^[11] Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, kolonoskopi yapılmasını engelleyecek hastalıkları olan (kalp, akciğer), oral antikoagülan alan hastalar, bağırsak enflamasyonunu baskılaması nedeniyle infliksimab ve adalimumab kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalprotektin düzeyine bakılmadan önce ve kolonoskopi yapılmadan önce, hastaların en az 6 hafta steroid veya non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) almamaları koşulu arandı. Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 31/01/2018 gün ve 80558721/74 sayılı kararıyla onay alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme

Hastalık aktivitesi için Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) kullanıldı.^[12] Akut faz yanıtının değerlendirilmesi amacıyla eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) çalışıldı. Bağırsak enflamasyon belirteci olarak bütün hastalarda dışkı kalprotektin düzeyi çalışıldı. Dışkıda kalprotektin değerlendirimi Calfast XT (Eurospital, Trieste, İtalya) kiti kullanılarak immünokromojenik yöntemle çalışıldı. Bağırsak enflamasyonunun varlığı, kalprotektin düzeyi 70 $\mu\text{g/g}$ ve üzerinde olan hastalara kolonoskopi yapılarak değerlendirildi. Böbrek taşı varlığının gösterilmesi amacıyla böbrek USG'si yapıldı. Bunun için görüntülemeler deneyimli tek radyolog (NAD) tarafından gerçekleştirildi. Böbrek USG'si Toshiba Aplio 500 (Japonya) renkli Doppler USG cihazı ile yapıldı. Aktif renal taşı olanlarla taş düşürme öyküsü olan hastalar renal taşı olan AS hastaları grubuna dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 18.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları kullanılarak yapıldı. İkili gruplar Mann-Whitney U testi, kategorik bağımlı

ve bağımsız değişkenler ise ki-kare testi ile analiz edildi. %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik Veriler

Çalışmaya 26 ürolitiazisi (Üro) + hasta, 64 tane Üro - AS hastası alındı. Üro + olan hastaların 22'si erkek, 4'ü kadındı. Üro - hasta grubunda ise 35 erkek, 29 kadın hasta vardı. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması $43 \pm 10,9$ yıl; tanı yaşı ortalaması $33,2 \pm 10,4$ yıl; tanıda gecikme $6,29 \pm 5,24$ yıldır.

Üro + AS Hastalarının Taş ile İlgili Özellikleri

Yirmi altı Üro + hastanın 17 (%65) tanesinde taş güncel olarak USG ile belirlendi. Dokuz hastada ise (%35) taş düşürme öyküsü vardı. Tüm hastaları dikkate aldığımızda 7 hasta 1 kez, 11 hasta birden fazla taş düşürme öyküsüne sahipti.

Üro (+) ve Üro (-) AS Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Üro + hastalar ile Üro - AS hastaları arasında yaş ($43,9 \pm 11,5$; $41,5 \pm 9,18$), tanı yaşları ($35,23 \pm 9,87$; $28,50 \pm 10,43$), tanıda gecikme ($5,77 \pm 4,70$; $8,00 \pm 6,69$), BASDAI değerleri ($2,98 \pm 1,81$; $2,81 \pm 1,81$) ve CRP düzeyleri bakımından ($7,3 \pm 8$; $3,7 \pm 4,67$ mg/L) istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Ancak Üro - hastalarda hem tanı yaşının hem de ESH'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Her iki grupta karın ağrısı ve ishal sıklığı açısından bir farklılık bulunmadı.

Bağırsak enflamasyonunun göstergesi olarak kabul ettiğimiz kalprotektin, Üro + 3 hastada, Üro - 9 hastada eşik değer olan >70 $\mu\text{g/g}$ üzerinde saptandı. Bu istatistiksel anlamlılıkta bir farklılık yaratmadı. Yapılan korelasyon analizinde; ürolitiazis varlığı durumu ile kalprotektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

Kolonoskopi ve Histolojik Değerlendirmenin Sonuçları

Kalprotektin düzeyi eşik değer üzerinde olan 12 hastaya kolonoskopik inceleme ve kolonoskopik biyopsi yapıldı. Bu hastaların ikisinde ileumda ülserler saptanırken diğer hastalarda kolon mukozasında birden fazla ülser saptandı. Sadece Üro - grubundaki 5 hastada histolojik olarak enflamasyon bulgularına rastlandı. Bu histolojik bulgular, kronik kolit, lenfoid hiperplazi, konjesyon ve ödem şeklinde rapor edildi. Üro + grup hastalarından üçünde de anlamlı bir biyopsi sonucu elde edilemedi (Böbrek taşı olan ve olmayan AS hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir).

Tablo 1. Böbrek taşı olan ve olmayan ankilozan spondilit hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	AS ürolitiazis (+) n=26	AS ürolitiazis (-) n=64	p-değeri
Yaş, ortalama \pm SS, yıl	41,54 \pm 9,18	43,95 \pm 11,53	FY
Cinsiyet, erkek/kadın	22/4	35/29	FY
AS, tanı yaşı, ortalama \pm SS, yıl	28,50 \pm 10,43	35,23 \pm 9,87	<0,05
Tanıda gecikme, ortalama \pm SS, yıl	8,00 \pm 6,69	5,77 \pm 4,70	FY
ESH, ortalama \pm SS, mm/saat	14,1538 \pm 15,35	19,5781 \pm 19,80	<0,05
CRP, ortalama \pm SS, mg/L	3,71 \pm 4,67	7,30 \pm 8,00	FY
BASDAI, ortalama \pm SS	2,81 \pm 1,81	2,98 \pm 1,81	FY
Kalprotektin >70 $\mu\text{g/g}$, n (%)	3 (11,5)	9 (14,1)	FY
Karın ağrısı, n (%)	5 (19,2)	8 (12,5)	FY
İshal, n (%)	3 (11,5)	10 (15,62)	FY
Kolonoskopi/Enflamasyon kanıtları	3/0	9/5	FY
Biyolojik ajan kullanımı, n (%)	12 (46,2)	24 (37,5)	FY

AS: Ankilozan spondilit, BASDAI: Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, FY: Fark yok, SS: Standart sapma

Tartışma

Çalışmamız, bağırsak enflamasyonu ile böbrek taşı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma örneğidir. Daha önce yayınladığımız hipotetik bir derlemede,^[13] AS seyrinde sık görülen renal taş oluşumunun olası nedenlerini, kemikler üzerinde immobilizasyon ve enflamatuvar sitokinlerin yaptığı rezorpsiyon artışına bağlı gelişen hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yanında, bağırsaktaki enflamasyon sonucu ortaya çıkan hiperoksalüri ile ilişkili olabileceğini dile getirmiştik. Bilindiği gibi Crohn hastalarının %10,5'inde böbrek taşı oluşur ve bunların çoğu da oksalat taşları şeklindedir.^[14] Bağırsak enflamasyonu sırasında emilemeyen kalsiyumun bağırsak lümenindeki lipidler ile saponifikasyon oluşturması, oksalatın kalsiyuma bağlanamamasına ve lümen içinde serbest kalan oksalatın emiliminin artmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda AS hastalarında oluşan taşın da oksalat taşları olduğu rapor edilmiştir.^[7] Bu açıdan AS hastalarında görülen artmış taş oluşum mekanizması İBH seyrinde gelişen taş oluşum mekanizmasına benzerlik gösterebilir. Kalprotektin bağırsak enflamasyonunun iyi bir göstergesidir. AS ve spondilartropati hastalarında kalprotektin ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bağırsak enflamasyonu ile spondilartropati seyri arasında da pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Turina ve ark.^[15] serum kalprotektin düzeyini aksiyel spondilartropatilerde radyolojik ilerlemenin bağımsız bir değişkeni olabileceğini

ileri sürmüşlerdir. Bunun yanında Matzkies ve ark.^[16] da AS hastalarında dışkı kalprotektin düzeyinin intestinal enflamasyonun bir göstergesi olabileceğini göstermişlerdir.^[16] Bu çalışmada eşik değer, kalprotektin kitini üreten firmanın önerisi doğrultusunda 50 µg/g üstü kabul edilmiş ve hastalarda böbrek taşı olup olmadığını dikkate almamışlardır. AS hastalarının %41'inde kalprotektin yüksek saptanmış ancak bizim gibi kolonoskopik inceleme yapılmamıştı. Simioni ve ark.^[17] ise kolonoskopi yaptıkları hastaların %33,3'ünde makroskopik enflamasyon işaretlerini saptamışlar ve bu hastaların tümünde de dışkı kalprotektini yüksek bulmuşlardır. Ancak hastalık aktivasyonu ve fonksiyonel eksiklikle dışkı kalprotektin arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Çalışmamızda kalprotektinin eşik değerini aşan hasta oranı, Üro+ hastalarda %11,5, Üro - hastalarda ise %15,6 olarak bulunmuştur. Üro + grubunda kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsi yapılan hastalarımızda bağırsak enflamasyonunu düşündürecek anlamlı bulgular saptanmamıştır. Ancak istatistiksel bir anlamlılıkta olmasa da, Üro - 9 hastanın 5 tanesinde bağırsak enflamasyon bulgularına rastlanmıştır. Histolojik değerlendirme sonucuna göre kronik kolit, lenfoid agregasyon, konjesyon ve ödem şeklinde bulgulara rastlanmıştır. Böbrek taşı olan hastalarda bağırsak enflamasyonunun daha baskın olabileceğini ileri süren varsayımımızı doğrulayamamamızın çeşitli nedenleri olabilir. 1-Hasta sayımızın az olması, 2- Hastalıkların zaman zaman alevlenme ve iyileşme göstermeleri kesitsel değerlendirmelerde, neden sonuç ilişkisinin kurulmasını zorlaştırabilir. 3-Üro - olarak değerlendirdiğimiz hastalarda böbrek taşı varlığı böbrek USG ile yapılmıştı. Bu değerlendirme sırasında sessiz küçük bir taşın atlanma olasılığı da 2 ayrı türdeş grup oluşturamamamıza yol açmış olabilir. Böbrek taşını belirlemede USG, duyarlılığı iyi olan bir görüntüleme aracıdır. Duyarlılığı %84, özgüllüğü %53 dolaylıdır. Düşük doz BT ise %95 ve %97 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.^[18] Ancak USG'nin, 3 mm'den daha küçük taşları gösterme gücü azalmaktadır.^[18] 4-NSAİ ilaçlar kalprotektin düzeyini değiştirebilmektedirler. İlacın kesilmesi kalprotektin düzeyinde azalmaya yol açabilmektedir. Hastalara kesmeleri gerektiğini söylememize rağmen bu kurala uyup uymadıklarını tam kontrol edemememiz sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak enflamasyon pozitif, taş negatif hastalarda ileride taş gelişmeyeceği anlamına gelmez. Ya da taş pozitif, enflamasyon negatif hastalarda, bağırsak enflamasyonunun ancak kesitsel olarak olmayabileceği olasılığını da akla getirmektedir. Bu, enflamatuvar romatizmal hastalıkların alevlenme iyileşme periyodları ile seyretme modeline de uygunluk gösterebilir ve bu nedenle enflamasyon bulgularına çalışmamızın kesitsel özelliği nedeniyle rastlamamış olabiliriz.

Sonuç

Bağırsak enflamasyonunun göstergesi olması yanında, aksiyel spondilartropatilerde, radyolojik ilerlemenin de bir göstergesi olabilen kalprotektin ile böbrek taşı oluşumu arasında bir ilişki gösteremedik. Bu sonuçlar, varsayımımızın tersine renal taş oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasında bir ilişki olmayabileceğini telkin etse de yukarıda özetlediğimiz metodolojik sorunlar ana sebep olabilir. Bu nedenle çok daha fazla hasta sayısı ile, bağırsak mikro-çevre üzerinde rolü olabilecek değişkenleri olabildiğince dışlayarak yapılacak seri kalprotektin ölçüm çalışmaları bu konuda çok daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 31/01/2018 gün ve 80558721/74 sayılı kararıyla onay alındı.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.T., N.A.D., Konsept: H.D., D.Ü.C., C.K., Dizayn: D.Ü.C., C.K., Veri Toplama veya İşleme: H.D., Analiz veya Yorumlama: H.D., Z.K.K., Ş.S.D., D.Ü.C., C.K., Literatür Arama: H.D., C.K., Yazan: H.D., T.T., N.A.D., Z.K.K., Ş.S.D., D.Ü.C., C.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) tarafından desteklenmiştir desteklenmiştir (Proje kodu: 201811D24).

Kaynaklar

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):8-18.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011;22:554-60.
3. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KI, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6.
4. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:941-9.
5. Specia S, Dubuquoy L. Chronic bowel inflammation and inflammatory joint disease: pathophysiology. *Joint Bone Spine* 2017;84:417-20.

6. Klingberg E, Strid H, Stahl A, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:21.
7. Korkmaz C, Ozcan A, Akcar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389-92.
8. Canales BK, Leonard SM, Singh JA, et al. Spondyloarthropathy: an independent risk factor for kidney stones. *J Endourol* 2006;20:542-6.
9. Lui NL, Carty A, Haroon N, Shen H, Cook RJ, Inman RD. Clinical correlates of urolithiasis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38:1953-6.
10. Gönüllü E, Bilge NŞY, Cansu DU, et al. Risk factors for urolithiasis in patients with ankylosing spondylitis: a prospective case-control study. *Urolithiasis* 2017;45:353-7.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
13. Korkmaz C, Cansu DU, Sayer JA. Urolithiasis as an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2017;37:1949-56.
14. Gaspar SR, Mendonça T, Oliveira P, Oliveira T, Dias J, Lopes T. Urolithiasis and crohn's disease. *Urol Ann* 2016;8:297-304.
15. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1746-8.
16. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R261. doi: 10.1186/ar4106.
17. Simioni J, Skare TL, Campos APB, et al. Fecal calprotectin, gut inflammation and spondyloarthritis. *Arch Med Res* 2019;50:41-6.
18. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. *J Urol* 2013;189:1203-13.