

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREK TAŞI OLAN ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
TAŞA YOL AÇABİLECEK RİSK FAKTÖRLERİNİN SERİ  
İNCELEMESİ

Dr. Emel GÖNÜLLÜ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı  
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2013



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREK TAŞI OLAN ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA  
TAŞA YOL AÇABİLECEK RİSK FAKTÖRLERİNİN SERİ  
İNCELEMESİ

Dr. Emel GÖNÜLLÜ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı  
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

ESKİŞEHİR  
2013

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Emel GÖNÜLLÜ'ye ait "Böbrek taşı olan ankilozan spondilitli hastalarda taşta yol açabilecek risk faktörlerinin seri incelemesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

16.12.2013

Jüri Başkanı

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

Üye

Doç. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU  
İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Üye

Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU  
İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

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

Prof. Dr. Bekir

YAŞAR

Dekan

## TEŞEKKÜR

Osmangazi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı'ndaki yandal uzmanlık eğitimim süresince ve tezdeki katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ'a, Doç.Dr.Timuçin KAŞİFOĞLU'na, Doç.Dr.Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, Uzm.Dr.Nazife Şule YAŞAR BİLGE'ye, tezin istatistiklerini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Ahmet MUSMUL'a, örnekleri çalışan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Müge BEKMEZ'e, böbrek ultrasonlarını yapan Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nevbahar AKÇAR'a, kemik mineral dansitometrilerinin çekimi ve yorumlanmasındaki katkıları ve desteği nedeniyle Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Gönüllü, E. Böbrek taşı olan ankilozan spondilitli hastalarda taşa yol açabilecek risk faktörlerinin seri incelemesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Ankilozan spondilit (AS) aksiyel iskelet, entezis bölgeleri ve periferik eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ankilozan spondilitin en önemli özelliği radyografik sakroileit ve spondilit ile ilişkili inflamatuvar tipte bel ağrısıdır. Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek taşı prevalansının artmış olduğu bulunmuştur. Böbrek taşı oluşumunun metabolik değişikliklerden etkilendiği düşünülmektedir. Daha önce, merkezimizde metabolik değişikliklerin araştırıldığı kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Kesitsel araştırmaların neden sonuç ilişkisi kurmada olumsuzluk yarattığı bilinmektedir. Bu yüzden seri değerlendirmelerle AS'lilerde renal taş oluşumunda metabolik faktörlerin rolünü test ettik. Bizim bu çalışmadaki amacımız, metabolik değişikliklerin belli aralıklarla izlenmesinin kesitsel araştırılmayla elde edilen tek değerlendirme sonuçlarına göre daha anlamlı sonuç verip vermeyeceğini test etmektir. Araştırmada böbrek taşı olan 30 AS'li hasta, böbrek taşı olmayan 30 AS'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalar 1984 Modifiye New York kriterlerini karşılamaktaydı. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kayıp ölçümleri için Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi kullanıldı. Böbrek ultrasonografisi ve kemik mineral dansitometrisi yapıldı. Serum kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu, magnezyum, immunglobulin A, idrar pH, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfat atılımı ölçüldü. Kan ve idrar örneklerinin incelenmesi aylık periyotlarla tekrarlandı. Çalışma sonunda, AS'li hastalarda böbrek taşını öngörmede, hastalığın süresi, aile öyküsünün varlığı, spinal mobilite ölçümlerinin kısıtlılığı, uzun süre NSAİİ kullanımı ihtiyacının olması, yüksek kan IgA düzeyleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımlarının yüksek olmasının yol gösterici olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, böbrek taşı, kesitsel

## ABSTRACT

**Gönüllü, E. The serial assesment of the risk factors that may contribute renal stones in patients with ankylosing spondylitis and renal stones. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Department of Rheumatology, Eskişehir, 2013.** Ankylosing spondylitis (AS), is a chronic inflammatory disease that affects the axial skeleton, the entheses and the peripheral joints. The hallmark of AS is inflammatory back pain associated with radiographic sacroiliitis and spondylitis. Renal stone prevalence was found to increase in AS patients. It's thought that urinary stone formation can be affected by metabolic changes. A cross-sectional study for investigating the metabolic changes were done formerly in our center. Cross-sectional studies have been known to create problems for constructing a causation. For this reason, we tested the role of metabolic factors for the formation of renal stones in patients with ankylosing spondylitis In this study, our aim is to find out if there is a significance when the records of metabolic changes are repeated with certain intervals against one measurement. Thirty AS patients with renal stone, 30 AS patients without renal stone and 20 healthy control individuals were enrolled for the study. All the patients were fullfilled the 1984 Modified Newyork Criteria. Physical examination and metrological indexes were applied. Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index were used to evaluate the activity and functional loss of the disease. Renal ultrasonography, bone mineral dansitometry changes were recorded. Blood samples for serum calcium, phosphate, parathyroid hormone, magnesium, immunoglobulin A and urine pH, twenty-four hour urinary calcium and phosphate were obtained. The blood and the urine samples were repeated monthly for the study. We concluded that the duration of the disease, family history, limited spinal mobility, the period of NSAID use, the level of IgA, 24 hour excretion of urinary calcium and phosphorus may predict the renal stone among AS patients, at the end of the study .

Key Words: Ankylosing spondylitis, renal stone, cross-sectional

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TESEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartritlerin Terminolojisi ve Tarihçesi	2
2.2. Spondiloartritlerin Sınıflandırılması	3
2.3. Ankilozan Spondilitte Tanı	5
2.4. Ankilozan Spondilitte Klinik Özellikler	8
2.4.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı	8
2.4.2. Kalça ve Omuz Tutulumu	9
2.4.3. Periferik Artrit	10
2.4.4. Göğüs ve Akciğer Tutulumu	10
2.4.5. Entezit	10
2.5. Ankilozan Spondilitte Ekstraartiküler Tutulum	11
2.5.1 Üveit	11
2.5.2. Gastrointestinal Tutulum	11
2.5.3. Kardiyak Tutulum	12
2.5.4. Pulmoner Tutulum	12
2.5.5. Renal Tutulum	13
2.5.6. Osteoporoz	14
2.6. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin ve Ciddiyetinin Değerlendirilmesi.	14



	Sayfa
2.7. Ankilozan Spondilitte Tedavi Yaklaşımları	18
2.7.1. Fizik Tedavi	18
2.7.2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	19
2.7.3. Kortikosteroidler	19
2.7.4. Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar	19
2.8. Böbrek Taşları	21
2.8.1. Böbrek Taşı Hastalığının Tanısı	23
2.8.2. Böbrek Taşı Hastalığının Tedavisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	25
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	25
3.3. İstatistik Değerlendirmeler	26
4. BULGULAR	27
4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistiklerinin Değerlendirilmesi	27
4.2. Kan Örneklerinde Renal Taşa Sebep Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	29
4.3. Renal Taşa Neden Olabilecek Risk Faktörlerinin Kan Örneklerindeki Seri Ölçümlerinde Elde Edilen Ortalama veya Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması	32
4.4. Kontrol Grubundaki Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
4.5. Renal Taşlı Hastalıklı Grupta Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
4.6. Renal Taşsız Hastalıklı Grupta Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması	35
4.7. Aktif Renal Taşlı ve Taşsız Hastalıklı Gruplarda Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması	36

	Sayfa
4.8. Renal Taşa Sebep Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	38
4.9. Renal Taşa neden Olabilecek Risk Faktörlerinin İdrar Örneklerindeki Seri Ölçümlerinde Elde Edilen Ortalama veya Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması	40
4.10. İdrar Örneklerinde Risk Faktörlerinin Seri Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırmaları	40
4.11. Grupların Kemik Mineral Dansitometrilerinin Karşılaştırılması	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	Ankilozan spondilit
ASAS	Ankilozan spondilit değerlendirme çalışma grubu
AST(+)	Ankilozan spondilitli ve renal taşı olan grup
AST(-)	Ankilozan spondilit ve renal taşı olmayan grup
ASAT(+)	Ankilozan spondilit ve aktif renal taşı olan grup
ASAT(-)	Ankilozan spondilit ve aktif renal taşı olmayan grup
AT(+)	Aktif taşı olan grup
AT(-)	Aktif taşı olmayan grup
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BMD	Kemik mineral dansitometrisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
Cm	Santimetre
CRP	C-reaktif protein
DM	Diyabetes Mellitus
DMARD	Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
E	Erkek
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESOGÜTF	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
ESSG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
EULAR	European League Against Rheumatism
Gr	Gram
HAQ-S	Sağlık değerlendirme anketi-spondiloartropati
HLA-B27	İnsan lökosit antijeni-B27
HT	Hipertansiyon
Ig A	İmmunoglobulin A
K	Kadın
KS	Kortikosteroid
LEF	Leflunomid
MR	Magnetik rezonans görüntüleme

mSASSS	Modifiye stokes ankilozan spondilit skor sistemi
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PsA	Psöriatik artrit
RA	Romatoid artrit
ReA	Reaktif artrit
SF-36	Short form-kısa form 36
SİE	Sakroiliak eklem
SLE	Sistemik lupus eritematosus
SpA	Spondiloartropatiler
SSZ	Sülfasalazin
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
USG	Ultrasonografi
VAS	Görsel analog skalası

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Ankilozanspondilit evreleri	7
2.2. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri	7

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Spondiloartritler için Amor Kriterleri	4
2.2. Spondiloartritler için ESSG Kriterleri	5
2.3. Geçmişte ve Günümüzde Kullanılan Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri	6
2.4. Değişik Grupların Önerdiği İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri	9
2.5. Hastalıkta Durum Değerlendirmesi Yapmak Amacıyla Kullanılan Ölçekler	16
2.6. Ankilozan Spondilit’de Kullanılan BASDAI ve BASFI Ölçekleri	17
4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri	28
4.2. Kan Örneklerindeki Kalsiyum Değerlerinin Karşılaştırılması	29
4.3. Kan Örneklerindeki Fosfor Değerlerinin Karşılaştırılması	30
4.4. Kan Örneklerindeki Magnezyum Değerlerinin Karşılaştırılması	30
4.5. Kan Örneklerindeki Paratiroid Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması	31
4.6. Kan Örneklerindeki İmmunglobulin A değerlerinin karşılaştırılması	32
4.7. Kanda Seri Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
4.8. Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının Kontrol Grubu İçinde Karşılaştırılmaları	34
4.9. Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının AST(+) Grubu İçinde Karşılaştırılmaları	35
4.10. Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının AST(-) Grubu İçinde Karşılaştırılmaları	36
4.11 Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının Aktif Taşı Olan ve Olmayan Gruplarda Karşılaştırılmaları	37
4.12. Grupların Kan Kalsiyum Atılım Değerlerinin Karşılaştırılması	38
4.13. Çalışma Gruplarınınin 24 saatlik İdrarda Fosfor Atılımlarının Karşılaştırılması	39

	Sayfa
4.14. İdrarda Ölçülen pH Değerlerinin Karşılaştırılması	39
4.15. İdrarda Seri Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	40
4.16. İdrar Seri Ölçüm Sonuçlarının Kontrol Grubu İçinde Karşılaştırmaları	41
4.17. Gruplar Arası Kemik Mineral Dansitometri Sonuçlarının Osteoporoz ve Osteopeni Varlığına Göre Karşılaştırmaları	42
4.18. Çalışma Gruplarının Kemik Mineral Dansitometri Değerlerinin Karşılaştırılması	43

## 1.GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), şu anda spondiloartrit olarak adlandırılan ve tek bir hastalıktan çok heterojen bir yapıya sahip hastalık grubunun klinik özellikleri en iyi tanınan hastalığıdır. Dinlenmekle hafifleyen ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi klinik yanıt veren inflamatuvar bel ağrısı, üveit, entezit, aksiyel ve periferik eklem artritleri ve diğer eklem dışı belirti ve bulgulara neden olabilen, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Ankilozan spondilit tanısında günümüzde halen 1984 Modifiye New York sınıflama kriterleri kullanılmaktadır, fakat Ankilozan Spondilit Değerlendirme alışma grubu (ASAS), erken dönem hastalıkta magnetik rezonans görüntüleme (MR) ve insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27)'nin kullanılarak daha radyografik hasar oluşmadan hastalığın tanınabilmesi ve erken tedavinin başlanabilmesi için ASAS aksiyel spondiloartropati sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir. Tedavide NSAİİ köşe taşı olarak kabul edilmesine karşı anti tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) tedavilerin kullanıma girmesi tedavide bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir (1-3).

Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek taşı hastalığı konusunun yeterli ve detaylı biçimde çalışılmamış olduğu görülmektedir. Buna rağmen az sayıdaki çalışmalarda AS'li hastalarda renal taş prevalansının arttığı bildirilmiştir (4). Spondiloartropatilerin de bir hastalık grubu olarak nefrolitiasis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5). Bizim merkezimizde yapılan bir çalışmada AS'li hastaların %25'inde renal taşın varlığı gösterilmiştir. Renal taşa eğilim yaratan nedenlerin spinal hareket kısıtlılığı, hastalığın etyolojisinde de rol oynayan inflamatuvar sitokinler, uzun süreli NSAİİ kullanımı, yeni kemik oluşumları ve kalsiyum metabolizma değişiklikleri olduğu öne sürülmektedir (4). Daha önce taşa sebep olabilecek etyolojik faktörlerin kan ve idrar ölçümleri çalışılmasına rağmen bu çalışmalar kesitsel çalışmalardır. Buradaki tez çalışmasındaki amacımız AS'li hastalarda görülen böbrek taşlarında rol oynadığı düşünölen ve kesitsel çalışmalarda saptanamayabilen bazı etyolojik anormalliklerin seri kan ve idrar incelemeleriyle araştırılmasıdır (4-8).



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartritlerin Terminolojisi ve Tarihçesi

Ankilozun terminolojisi eski Yunancaya dayanmaktadır ve 'eğri' anlamına gelmektedir. Spondylos ise "vertebral disk" sözcüklerinden esinlenilmiştir. Ankiloz genel olarak vertabrada füzyon ya da adezyon, spondiloz gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Zaman içinde Eski Yunanca'ya dayanan bu eğrilik anlamına gelen ankiloz terimi hastalığın geç evrelerinin bir özelliği olduğu için ve hafif gidişat gösteren pek çok hastada hiçbir zaman tam bir ankiloz gelişmeyeceği için ankilozan spondilit (AS) terimi yerine sadece spondilit ya da spondiloz hastalığı gibi terminolojinin kullanılmasının daha uygun olacağını düşünen yazarlar da olmuştur. İlerlemiş ankilozan spondilit hastalığının anatomik ve klinik tanımlama arayışları 16. yüzyıla kadar uzamaktadır fakat günümüzdeki tanımlanma çalışmaları asıl olarak radyolojinin gelişmesiyle şekillenmiştir. Ankilozan spondilitin ilk klinik tanımı İrlandalı Bernard Conner tarafından yapılmıştır. Brodie ise 1850'de omurga ankilozu olan ve arasına şiddetli göz inflamasyonun eşlik ettiği 31 yaşında bir erkek hastanın klinik özelliklerini tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında AS'nin klinik tanımı Strumpell, Bechterew ve Marie tarafından yapılmıştır. Bir Alman radyolog olan Krebs 1930'lu yıllarda AS'li hastaların hemen hepsinde radyografik sakroileitin varlığını göstermiştir. Bunu takiben diğer araştırmacılar da sakroileitin varlığını göstererek Krebs'i doğrulamışlar ve AS tanısında asıl kriter olan radyografik sakroilitin oluşumunu ortaya çıkarmışlardır (1,2,9).

Ankilozan spondilit şu anda spondiloartrit (SpA) olarak adlandırılan ve tek bir hastalıktan çok heterojen yapıya sahip bir hastalık grubunun prototip hastalığıdır. Moll ve Wright 1970'li yıllarda romatoid faktör negatif olan ve birbirine benzer klinik özellikler gösteren ve AS, psöriatik artrit (PsA) ve reaktif artrit (ReA) gibi hastalıklara ortak bir isim olarak seronegatif spondiloartrit teriminin kullanılmasını önermişlerdir. Bin Dokuz Yüz Yetmiş ve seksenlerde HLA-B27'nin genetik özellikleri belirlenmiş ve hastalığın ailesel karakterli olduğuna dair düşünce güçlenmiştir. Bu genin spondiloartrit grubu

hastalıklarla genetik ilişkisi kanıtlandıktan sonra, Behçet hastalığı ve Whipple hastalığının HLA-B27 ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiş ve daha önce bu grupta sayılan bu iki hastalık gruptan çıkarılmıştır. İlerleyen dönemlerde ise seronegatif spondiloartrit terimi yerini sadece spondiloartritler terimine bırakmıştır (1-3,10).

## 2.2. Spondiloartritlerin Sınıflandırılması

Spondiloartritler, sakroilyak (SİE) eklemler ve omurgadan oluşan aksiyel iskeleti, bazen de periferik eklemleri etkileyen ayrıca tendonların, ligamanların, eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı yerlerde infalamasyona yani entezit gibi ortak klinik özellikler gösteren, prevalansı %0.5-1.9 arasında bildirilen inflamatuvar bir hastalık grubudur. Bu grupta başlıca AS, reaktif artrit, psöriatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının seyrinde görülen enteropatik artrit yer almaktadır. Hastalar ortak bir takım klinik özellikler taşımalarına rağmen tam olarak da bir hastalık kriterlerini karşılamaya yetmiyorsa ayırımı yapılamayan spondiloartrit terimi kullanılmaktadır (3,11).

Spondiloartritler için ilk sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi ihtiyacı spondiloartritlerin diğer inflamatuvar romatizmal hastalık gruplarından ayırt edilmesi gerekliliği düşünüldüğü içindir. Sınıflandırma kriterlerinin amacı klinik çalışmalarda yer alan hasta gruplarını standardize etmektir ve bunun için bu kriterler tanı kriterleri gibi algılanmamalıdır (11).

Amor ve ekibi 1990 yılında Amor (12) ve 1991'de Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) spondiloartritler için kriter setleri yayınlamışlardır ((Tablo 2.1), (Tablo 2.2))(13). Bu kriterlerde SpA düşündürülen klinik bulguları bulmak mümkündür. Burada gösterilen en temel klinik bulgular inflamatuvar bel ağrısı, asimetrik eklem tutulumu ve özellikle alt ekstremitelerde oligoartiküler etkilenim biçimidir. Entezit de spondiloartritlerde görülen karakteristik bulgulardan kabul edilmektedir çünkü diğer inflamatuvar patolojilerin çok az bir kısmında görülebilmektedir. Parmakta görülen sosis benzeri şişme olarak tabir edilen daktilit ise özellikle psöriatik artrit ve reaktif artrit için yüksek özgüllüğe sahiptir. Tendonların ve bazen komşu

sinovyumun inflamasyonu daktilite neden olmaktadır. Radyografik sakroileit ve HLA-B27 pozitifliği sınıflandırma için mutlaka gerekli değilse de bu bulguların varlığı sınıflandırmayı belirgin biçimde kolaylaştırmaktadır (3,11).

Tablo 2.1.Spondiloartritler için Amor Kriterleri

Özellik	Puan
Gece bel ağrısı ya da belde sabah katılığı	1
Asimetrik oligoartrit	2
Kalça ağrısı	1
Yer değiştiren kalça ağrısı	2
Sosis parmak	2
Topuk ağrısı veya entezit	2
İritis	2
Artriti başlamadan önceki 1 ay içinde non-gonokokal üretrit/servisit	1
Artrit başlamadan önce 1 ay içinde akut diyare	1
Psöriasis, balanitis veya inflamatuvar barsak hastalıkları	2
Sakroileit(Bilateral grade 2 veya unilateral grade3)	3
HLA-B27 (+) veya ailede SpA öyküsü	2
NSAID'lere hızlı yanıt (<48 saat)	2
Tanı için hasta için toplanan puanların skorun $\geq 6$ puan olması gereklidir. Toplam 5 puan ise muhtemel SpA olarak kabul edilir.	

Tablo 2.2. Spondiloartritler için ESSG Kriterleri

<p>İnflamatuvar spinal ağrı veya özellikle alt ekstremitede görülen periferik asimetrik sinovite ek olarak yandaki özelliklerden bir veya birkaçının eklenmesi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yer değiştiren kalça ağrısı</li> <li>• Sakroileit</li> <li>• Entezopati</li> <li>• Aile öyküsünün olması</li> <li>• Psöriasis</li> <li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li> <li>• Artrit başlamadan önce 1 ay içinde üretrit, servisit veya akut diyare</li> </ul>
---	---

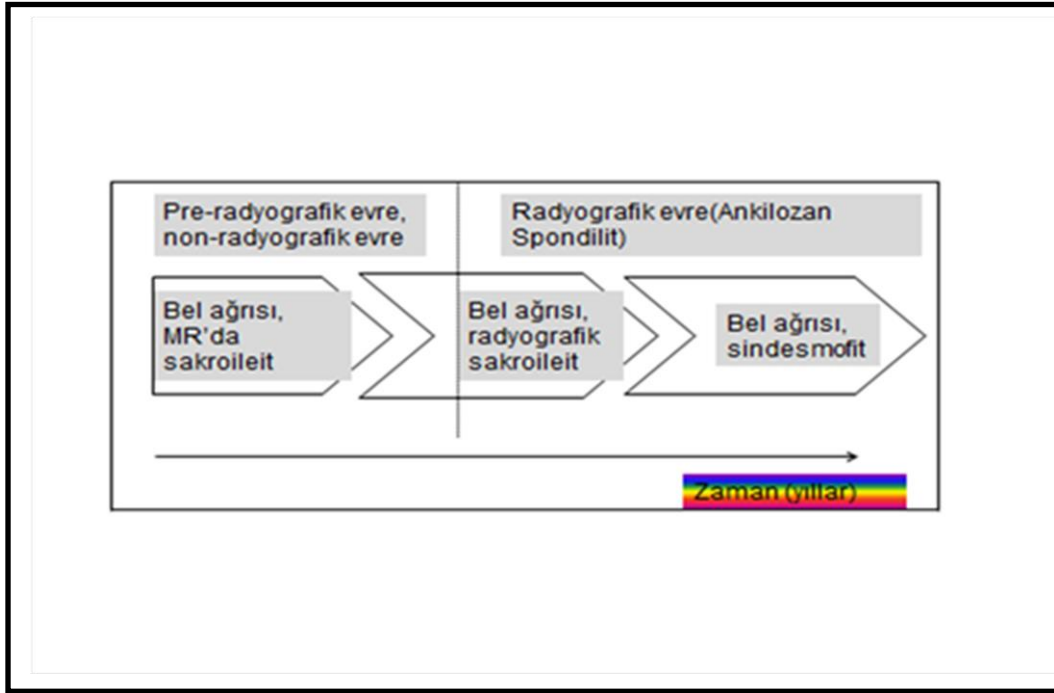
### 2.3. Ankilozan Spondilitte Tanı

Ankilozan Spondilit tanısı için geliştirilen ilk kriterler 1961 yılında geliştirilen Roma kriterleridir. Takiben 1966'da New York kriterleri, 1984'de ise modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir (Tablo2.3) (1,14).

Ankilozan Spondilit tanısında günümüzde halen 1984 Modifiye New York sınıflama kriterleri kullanılmaktadır. Bu tanı kriterlerine göre kesin AS demek için en az bir klinik kriter ve bir radyolojik kriterin karşılanması gerekmektedir fakat radyolojik değişiklikler çoğu hastada yavaş geliştiği için pekçok hastada sakroilyak grafiler erken dönemde normal saptanabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (Şekil 2.1)(15,16). Ülkemizdeki verilere göre AS'li hastalarda ortalama 8.1 yıllık tanı gecikmesi olmaktadır. Bu nedenle ASAS grubu erken dönem hastalıkta MR ve HLA-B27'nin kullanılarak daha radyografik hasar oluşmadan hastalığın tanınabilmesi ve erken tedavinin başlanabilmesi için ASAS aksiyel spondiloartropati sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir (Şekil 2.2) (17,18).

Tablo 2.3. Geçmişte ve Günümüzde Kullanılan Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri

1961 Roma Kriterleri	1966 New York Kriterleri	1984 Modifiye New York Kriterleri
Klinik Kriterler	Klinik Kriterler	Klinik Kriterler
<p>1.İstirihlatle geçmeyen ve 3 aydan daha uzun süreli olan bel ağrısı</p> <p>2.Torakal bölgede ağrı ve tutukluk</p> <p>3. Belde hareket kısıtlılığı</p> <p>4.Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık</p> <p>5.İritis veya sekelinin öyküsü ya da kanıtı</p>	<p>1.Her 3 planda (anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyonda) bel hareketlerinin kısıtlanması</p> <p>2.Bel ağrısı öyküsü</p> <p>3.Göğüs ekspansiyonunda dördüncü İnterkostal alandan yapılan ölçümde kısıtlanmanın tespit edilmesi</p>	<p>1.Egzersizle azalan ve istirahatle rahatlamaayan 3 aydan uzun süren bel ağrısı</p> <p>2.Sagittal ve frontal planda lomber vertebra hareketlerinde kısıtlanma</p> <p>3.Yaş ve cinsiyetle uyumlu normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma</p>
Radyolojik Kriter	Radyolojik Kriter	Radyolojik Kriter
AS için karakteristik bilateral sakroilyak değişikliklerin gözlenmesi	Grade3-4 sakroileit	Bilateral grade $\geq 2$ veya unilateral grade 3-4 sakroileit
Kesin AS tanısı	Kesin AS tanısı	Kesin AS tanısı
Radyografik olarak bilateral sakroileite $\geq 1$ klinik kriterin eşlik etmesi ya da 5 klinik kriterin 4'ünün olması	Grade 3-4 bilateral sakroileite $\geq 1$ klinik kriterin eşlik etmesi veya unilateral Grade 3-4 veya bilateral grade 2 sakroileite 1.kriterin ya da hem 2 hem de 3. Kriterin eşlik etmesi.	Radyolojik kritere ek olarak en az bir klinik kriter



Şekil 2.1. Ankilozan Spondilit evreleri

3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve yaş<45 olmak kaydıyla	
Görüntülemelerde sakroileitin tespiti + $\geq 1$ <span style="margin-left: 100px;">veya</span> <span style="margin-left: 100px;">HLA B27 pozitifliği + <math>\geq 2</math></span>	
Görüntülemelerde Sakroileit	SpA Bulguları
MRG'de SpA ile ilişkili sakroileiti düşündüren aktif inflamasyon veya modifiye New-york kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li> <li>• Artrit</li> <li>• Entezit</li> <li>• Üveit</li> <li>• Daktilit</li> <li>• Psöriasis</li> <li>• Crohn/Ülseratif kolit</li> <li>• NSAID'lere iyi yanıt</li> <li>• SpA için aile öyküsü</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Artmış CRP</li> </ul>

Şekil 2.2. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

## 2.4. Ankilozan Spondilitte Klinik Özellikler

Ankilozan spondilit, spondiloartrit grubunda incelenen hastalıklar içinde klinik özellikleri en iyi tanınan gruptur.

### 2.4.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı

Ankilozan spondilitin ilk semptomları genellikle adolesan çağ ile erken erişkin yaş döneminde ortaya çıkmaktadır ve hemen tüm hastaların yakınmaları 50 yaşın altında başlamış olmaktadır. En karakteristik klinik bulgu ise inflamatuvar bel ağrısıdır. Bu tip bel ağrısı tüm kronik bel ağrılarının %15'ini oluşturmaktadır. Künt vasıflıdır, sinsi başlangıçlıdır ve 3 aydan daha uzun sürelidir yani kronik vasıflıdır. Gecenin ikinci yarısında özellikle saat 2-5 arasında daha da kötüleşir. Sabahları en az 30 dakika bazen saatlerce sürebilen sabah tutukluğuna neden olabilir. Dinlenmekle kötüleşir ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt verir. NSAİİ ilaçların alınmasının ardından 48 saat içinde elde edilen iyi bir klinik yanıt inflamatuvar bel ağrısı için iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar bel ağrısı dışındaki akut anterior üveit, entezit gibi diğer spondiloartropati bulguları ilk semptom olarak nadiren ortaya çıkmaktadır. Sadece çocukluk çağında başlayan hastalığa sahip kişilerde, baskın özellik olarak periferik eklem tutulumu ve entezopati karşımıza çıkabilir (19-26).

Spondiloartrit sınıflandırmalarını kullanmak için ilk basamak inflamatuvar tipte bel ağrısının klinik özelliklerinin iyi bilinmesi ve erken dönemde tanınmasıdır. İnflamatuvar bel ağrısını tanımak için Calin ve ekibinin (27), Rudwaleit ve ekibinin (28) ayrıca ASAS grubunun (29) önerdiği kriterler vardır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Değişik Grupların Önerdiği İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

<p><i>Calin ve ekibinin önerdiği kriterler</i> (Bu kriterlerden 4'ünün karşılanması gereklidir)</p>	<p>1.Başlama yaşı&lt;40 yaş 2.Bel ağrısının süresi&gt;3 ay 3.Sinsi başlama 4.Sabah sertliği 5.Egzersizle düzelme</p>
<p><i>Rudwaleit ve ekibinin önerdiği kriterler</i> (Bu kriterlerden 2'sinin karşılanması gereklidir)</p>	<p>1.Sabah sertliği&gt;30 dk 2.Egzersizle düzelme, istirahatle düzelmeme 3.Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma 4.Geziçi gluteal ağrı</p>
<p><i>ASAS ekibinin önerdiği kriterler</i> (Bu kriterlerden 4'ünün karşılanması gereklidir)</p>	<p>1.Başlama yaşı&lt;40 yaş 2.Sinsi başlama 3.Egzersizle düzelme 4.İstirahatle düzelmeme 5.Gece ağrısı (kalkmakla düzelmemesi)</p>

#### 2.4.2. Kalça ve Omuz Tutulumu

Omuz ve kalça eklemleri aksiyel eklemler olarak kabul edilmektedir. Hastaların %50'sine kadar bir kısmında tutulma olabilir. Daha distal eklemlerden daha sık tutulma olmaktadır. Kalçalarda progresif fleksiyon deformitesi ve sonunda eklem destrüksiyonu görülebilir. Kalça tutulumu erişkinlerde çok daha ciddi hastalığın bir göstergesi sayılmaktadır. Juvenil başlangıçlı formda ise daha sık kalça tutulumu ve daha sık kalça artroplasti operasyonu gerekliliği doğmaktadır. Omuz eklemlerinde de eklem aralığında daralma, osteoporoz, eroziv değişiklikler ve ankiloz görülebilmektedir (19-22).



### **2.4.3.Periferik Artrit**

Periferik artrit ankilozan spondilitin klinik özellikleri arasında sık görülen özelliklerden değildir fakat görüldüğü zaman genellikle alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti şeklinde izlenmektedir. Hastalığın erken döneminde ortaya çıkarsa hastalığın daha agresif geçeceği göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Kadınlarda ve juvenil başlangıçlı hastalığa sahip kişilerde daha sık gözlenmektedir (19-22,30,31).

### **2.4.4. Göğüs ve Akciğer Tutulumu**

Ankilozan spondilitin kostovertabral eklemlerin de dahil olduğu torakal omurgayı tutması, kostosternal ve manubriosternal eklemlerde gelişen entezopati sebebiyle hastalarda göğüs ağrısı, öksürük gibi yakınmalar gelişebilir. Kostovertabral eklemlerde zamanla füzyon gelişimi, göğüs ekspansiyonunda azalma ve mekanik etkiyle restriktif akciğer hastalığının gelişmesine neden olabilir. Ayrıca genel popülasyonla karşılaştırıldığında AS'li hastalarda obstrüktif uyku-apne sendromu daha yüksek prevalansda saptanmıştır (21,32).

### **2.4.5.Entezit**

Entezis bölgeleri olarak adlandırılan anatomik bölgeler tendon, ligaman, kapsül ya da fasyanın kemiğe yapıştığı yerlerdir. Entezit ise ligamanların, tendonların, aponevrozların, annulus fibrosis ve eklem kapsüllerinin başlangıç ve yapıştığı bölgelerde inflamasyonun gelişmesidir. Ankilozan spondilitte entezit herhangi bir entezis bölgesinde görülebilmekle birlikte özellikle ayakta aşil tendonun yapışma bölgesinde ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde daha sık rastlanmaktadır. Patolojik incelemelerde lokal inflamasyon, fibrosis, ossifikasyon tespit edilmektedir (33-35).

## **2.5. Ankilozan Spondilitte Ekstraartiküler Tutulum**

Ankilozan spondilitli hastalarda aksiyel iskelet, eklemler ve entesis tutulumları dışında ekstraartiküler tutulumlar da eşlik edebilmektedir.

### **2.5.1 Üveit**

Üveanın anterior kısmı iris ve siliyer cisimden oluşmaktadır. Posterior kısmı ise koroid olarak bilinmektedir. Anterior kısmının inflamasyonu anterior üveit ya da iritis olarak bilinir. Siliyer cisim de etkilenirse isim iridosiklit olarak adlandırılır. Ankilozan spondilitle ilişkili tipik üveit tipi akut anterior üveittir. AS'li hastaların %25-40'ında görülür. Üveit görülen hastaların %90'ında ise HLA-B27 pozitif olarak saptanmaktadır. Genellikle tek taraflı ve ani bir başlangıç sergiler. Kendini birkaç haftada sınırlama eğilimindedir fakat tekrarlayıcı özellik göstermektedir. Gözde kızarıklık, sulanma, ağrı, bulanık görme, fotofobi gibi semptomlara yol açar. Tedavide gecikme ya da uygun olmayan tedavi verilirse anterior sineşi denilen irisin korneaya yapışması, posterior sineşi olarak adlandırılan irisin lense yapışması, makuler ödem, ileri dönemlerde de katarakt gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (36-39).

### **2.5.2. Gastrointestinal Tutulum**

Ankilozan spondilitli hastaların %50'ye kadar olan kısmında kolonoskopik inceleme yapıldığında hem makroskopik hem de mikroskopik ileal ve çekal inflamasyona rastlanmaktadır. AS'li hastalarda tespit edilen bu bağırsak inflamasyonu immünolojik olarak Crohn hastalığında görülene benzemektedir. Bu kronik inflamatuvar lezyonu olan hastaların aynı zamanda daha eroziv periferik eklem tutulumu ve kalça hastalığı da olduğu tespit edilmiştir (40-42).

### 2.5.3 Kardiyak Tutulum

Ankilozan spondilitli hastalarda görülen karakteristik başlıca kardiyak tutulum biçimleri; aortit, aortik regürjitasyon ve iletim anormallikleridir. Hastaların %9'una kadar oluşan bir kısmında rastlanabilmektedir. Ayrıca perikardit, kardiyomiyopati, mitral kapak hastalıkları da daha seyrek olarak görülebilir. Kardiyak tutulumlarda HLA-B27 pozitifliği önemli bir genetik risk faktörü sayılmaktadır. İletim anormalliklerinden olan atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar AS'li hastalarda en sık görülen kardiyak komplikasyonlardır. Hastaların %1-9'luk kısmında tam kalp bloğu görülebilir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyonlara da rastlanabilmektedir. Hastalarda iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği daha sık görülmekle birlikte AS için daha az karakteristiktir (43-46).

### 2.5.4 Pulmoner Tutulum

Ankilozan spondilitli hastalarda plöropulmoner tutulumun %1 civarında olduğu tahmin edilmektedir. En sık akciğer üst lob fibrozisi ve plevral kalınlaşmaya rastlanmaktadır. Hastalığın akciğer parankimini tutması sık görülmez. Kostovertebral eklemlerdeki füzyonlar ve torakal omurganın ankilozu restriktif akciğer bozukluklarına yol açabilmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinin pulmoner anormallikleri göstermede radyografiye göre daha üstün olduğu gösterilmiş ve pulmoner tutulumun aslında düşünülenenden daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (47-49).

### 2.5.5. Renal Tutulum

Ankilozan spondilitli hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder AA tipi (sekonder) amiloidoz, NSAİİ kullanımına bağlı nefropati, glomerulonefrit ve ürolithiasistir. En sık renal tutulum tipi AS'li hastaların %4-9'unda görülen renal amiloidozdur. Uzun süreli kronik hastalığın bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Amiloidozun periferik eklem tutulumu, eritrosit sedimentasyon hızının yüksekliği ve hipergamaglobulinemi ile ilişkisi gösterilmiştir. Prevalansı tam olarak bilinmemesine rağmen immunglobulin A (Ig) nefropatisi de iyi tanımlanmış bir patolojidir. Ankilozan spondilitli hastalarda NSAİİ nefropatisi genelde daha yaşlı hastalarda ve yoğun ilaç kullanımı sonrası gelişmekte ve ilacın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlü olmaktadır (50-52).

Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek taşı hastalığı konusunun diğer böbrek patolojiler için yapılan çalışmaların aksine yeterli ve detaylı biçimde çalışılmamış olduğu görülmektedir. Buna rağmen az sayıdaki çalışmalarda AS'li hastalarda renal taş prevalansının arttığı bildirilmiştir (4). Ayrıca AS'nin dahil olduğu spondiloartropatilerin de nefrolithiasis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim merkezimizde yapılan bir çalışmada AS'li hastaların %25'inde renal taşın varlığı gösterilmiştir. Spinal hareket kısıtlılığı, hastalığın etyolojisinde de oynayan inflamatuvar sitokinler, uzun süreli NSAİİ kullanımı, yeni kemik oluşumları ve kalsiyum metabolizma değişiklikleri etyolojide rol oynadığı düşünülen faktörlerdendir (4). Bazı çalışmalarda ankilozan spondilitli hastalarda görülen renal taşların çoğunun kalsiyum temelli olduğu gösterilse de bizim merkezimizde yapılan çalışmada, ankilozan spondilitli hastalardaki ANKH geninde (inorganik pirofosfat transport regulator) saptanan mutasyonların hipopirofosfatüriye yol açarak renal taş patolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (4,6). Diğer taraftan Ito ve ekibi, RA ve diğer inflamatuvar artritlerde de ankilozan spondilitli ve spondiloartritli hastalara benzer şekilde ürolithiasis insidansında artış olduğunu göstermişlerdir (8).

### 2.5.6. Osteoporoz

Ankilozan spondilitli hastalarda yeni kemik oluşumları nedeniyle kemik mineral dansitometri sonuçları yanlış yüksekliklere neden olabilir fakat uzun süreli hastalığa sahip AS'li hastaların yarısına kadar kısmında osteopeni ya da osteoporoz tespit edilmiştir. Kemik yoğunluğunda düşüklük omurgada da femur boynunda da tespit edilebilir. Osteoporozun eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Osteoporozun etyolojisi henüz tam net değildir. Histolojik gözlemlerde osteoklast/osteoblast dengesindeki bozukluklara bağlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D reseptör geninin de kemik metabolizmasında, AS'deki inflamatuvar süreçlerde ve kemik mineral dansitometri farklılıklarında rol oynadığı düşünülmektedir (53,54).

### 2.6 Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin ve Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

Ankilozan Spondilitli hastalar romatoid artrit hastalarındaki kadar yüksek oranda bir hareket kısıtlılığı ve ekonomik kayba neden olmaktadır (55-57). Hekim erken tanı koyabilmek için kapsamlı bir fizik muayene yapmalıdır. Omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstensiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde saptanan bir miktar kısıtlanma vardır. Lomber mobilite Schober testi, modifiye Schober testi, el yer mesafesi ve lateral fleksiyon ile ölçülür. Parmak ucu yer mesafesi de bel fleksiyonunu değerlendirir, ancak kalça hareketi ile kompanze edilebilir. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir. Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Rotasyonun tutulması ile görüş alanı daralır. Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Lateral servikal fleksiyon tragus-

akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür. Göğüs genişlemesi ise kostosternal ve kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumu için ölçülür. Kalça tutulumunu değerlendirmek için ise intermalleoler mesafe ölçülür (58).

Yeni ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın gidişatında düzelme olduğu düşünülmeyle birlikte bu ilaçların etkisinin araştırılması halen devam etmektedir. Ankilozan spondilitte hastalık durumunu değerlendirmek için bazı ölçümler geliştirilmiştir. Bu ölçümler hastalığın aktivitesinin araştırılması, fonksiyonel kaybın değerlendirilmesi, metroloji ölçümleri, hayat kalitesinin değerlendirilmesi ve görüntüleme yöntemlerini kapsamaktadır (Tablo 2.5) (1). Ankilozan spondilitli hastaların genel durumlarının ve ilaçlara yanıtlarının değerlendirilmesinde günlük pratikte ve klinik çalışmalarda özellikle hastaların birden ona kadar ayrılmış birer santimetrelik aralıklardan oluşan bir görsel analog skalası şeklinde formlar kullanılmaktadır. Hastaların belli sorulara yanıt vermesi ve bu yanıtların en hafiften şiddetliye doğru bir değer içermesi beklenmektedir. Hastanın işaretlediği alanlar ölçülerek ortalamaları alınır ve hastanın takibinde, tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde bu ölçümler göz önüne alınır. Bu amaçla BASDAI(Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) ve BASFI(Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) formları kullanılmaktadır (Tablo 2.6)(59,60).

Tablo 2.5. Hastalıkta Durum Değerlendirmesi Yapmak Amacıyla Kullanılan Ölçekler

<p>Hastalık aktivitesi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)</li> <li>• Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru</li> <li>• Hasta ve Hekim Genel Değerlendirme</li> </ul>
<p>Fonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi(BASFI)</li> <li>• Sağlık değerlendirme anketi-spondiloartropati (HAQ-S)</li> </ul>
<p>Metrometri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifiye Schober Testi</li> <li>• Göğüs ekspansiyonu</li> <li>• Ardkafa-duvar mesafesi</li> <li>• Bath ankilozan spondilit metrolojik indeks (BASMI)</li> <li>• Servikal rotasyon</li> <li>• İntermalleoler mesafe</li> </ul>
<p>Hayat Kalitesi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MOS-SF-36 kısa formu (Medical Outcome Study Short Form-36)</li> <li>• Ankilozan Spondilit Hayat Kalite indeksi</li> </ul>
<p>Görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standart Radyografiler</li> <li>• Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks(BASRI)</li> <li>• Modifiye stokes ankilozan spondilit skor sistemi (mSASSS)</li> <li>• Magnetik rezonans görüntüleme(MR)</li> </ul>

Tablo 2.6. Ankilozan Spondilit'de Kullanılan BASDAI ve BASFI Ölçekleri

<p>1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? Yok Çok şiddetli 0 10  ----- </p> <p>2. Ankilozan spondilite bağlı <u>boyun, sırt, bel veya kalça</u> ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? Yok Çok şiddetli 0 10  ----- </p> <p>3.Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız <u>dışındaki diğer</u> eklemlerinizi ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ? Yok Çok şiddetli 0 10  ----- </p> <p>4.Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ? Yok Çok şiddetli 0 10  ----- </p> <p>5.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız Yok Çok şiddetli 0 10  ----- </p> <p>6.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor 0 Yarım saat 1 saat 1.5 saat 2  ----- </p>	<p>1.Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>2.Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>3.Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>4.Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>5.Sırt üstü yatarak yardım almadan yerden kalkmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>6.Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>7.Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>8.Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>9.Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor) Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p> <p>10.Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak Kolay Mümkün Değil 0 10  ----- </p>
<p>(*) Gerçekte 10 cm lik bir Görsel analog skalası kullanılır. 5,6 ortalaması alındıktan sonra 5'e bölünür.</p>	<p>(**)Gerçekte 10 cm lik bir Görsel analog skalası kullanılır. Toplam 10'a bölünerek ortalaması alınır</p>



## 2.7. Ankilozan Spondilitte Tedavi Yaklaşımları

Ankilozan spondilitte tedavi kararını vermeden önce bazı değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu değerlendirmeler sırasıyla şöyle özetlenebilir (61).

a) Hastalığın tutulum şekli (aksiyel tutulum, periferik tutulum, entezis bölgelerinin tutulumu, eşlik eden ekstraartiküler belirti ve bulguların varlığı)

b) Semptomların, klinik bulguların ve prognostik faktörlerin derecesi (hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyon kaybı)

c) Hastanın genel klinik durumu (yaş, cinsiyet, komorbidite, diğer ilaç kullanımları)

d) Hastanın istekleri ve beklentileri

### 2.7.1. Fizik Tedavi

Ankilozan spondilit tanısında tek başına fizik tedavi uygulanması uzun süre en önemli yaklaşım biçimi olarak uygulanmıştır ve halen farmakolojik olmayan yaklaşımlarda en önemli yerini korumaktadır. Fizik tedavinin amacı spinal mobilitede kaybın önlenmesi, fonksiyon kaybının önlenmesi, ağrı ve tutukluğun giderilmesidir. Hastalara tanı koyulduktan sonra evde de uyacakları düzenli bir egzersiz programı uygulamaları önerilmektedir. Egzersizler özellikle omurganın ekstansiyonu ve rotasyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Hastalara evde yapacakları bu egzersizlerin günlük hayatlarının bir parçası olması gerektiği ve hayat boyu yapılması gerektiği söylenmelidir. Ayrıca yüzme ve bisiklete binme gibi egzersizler için hastalar cesaretlendirilmelidir (62).

### 2.7.2 Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Ankilozan spondilitte nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar farmakolojik yaklaşımın köşetaşı olarak değerlendirilmektedir. Bu grup ilaçlar alındıktan itibaren 48-72 saat içinde hızlı bir şekilde ağrı ve tutuklukta azalmaya neden olurlar. Bu hızlı ve güçlü yanıt AS'de görülen kronik bel ağrısının diğer bel ağrısı sebeplerinden ayırmada da faydalı olmaktadır. AS tedavisinde ilk kullanılan NSAİİ ilaçlar fenilbutozon ve indometazindir. Bu ilaçların etkinliği kontrollü çalışmalarla kanıtlandıktan sonra diklofenak, naproksen, ibuprofen, piroksikam, meloksikam, ketoprofen gibi birçok diğer NSAİİ grubu ilaçların da etkin olduğu gösterilmiştir. İdeal bir yanıt için genelde tek bir tür NSAİİ ilaç tolere edilebilen en yüksek doz olarak önerilmektedir. Tedaviyi planlayan hekimin en az üç farklı NSAİİ grup ilacın ideal dozunu bilmesi önerilmektedir çünkü hastalar bir NSAİİ'ye yanıt vermezken başka birine yanıt verebilmektedir. Aksiyel semptomları ön planda olan AS'li hastalar, periferik tutulumları da eklenenlere oranla NSAİİ daha iyi yanıt vermektedirler (64-67).

### 2.7.3 Kortikosteroidler

Romatoid Artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi diğer romatizmal hastalıkların aksine AS tedavisinde sistemik kortikosteroidler büyük rol almamaktadır fakat sakroilyak eklemlere intraartiküler steroid enjeksiyonlarının bazı yayınlarda etkili olduğu bildirilirken bazılarında etkili olmadığı ileri sürülmüştür (67,68).

### 2.7.4. Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar

Ankilozan spondilit tedavisinde, aksiyel tutulumlarda, RA'dan farklı olarak, geleneksel hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların (DMARD)

etkinliği kanıtlanmamıştır fakat periferik tutulumlarda sınırlı bir etkinliği olduğu gösterilmiştir. Ankilozan spondilit tedavisinde en iyi alışan DMARD grubu slfasalazindir. Slfasalazinle yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bu ilacın özellikle periferik tutulumlarda kullanılabileceği düşünülmektedir fakat aksiyel tutulumlarda kullanılması önerilerde yer almamaktadır. Sülfasalazin kullanımında önerilen doz günde 2 gram (gr) şeklinedir fakat bu doz 3 gr/güne çıkarılabilir. Tedaviye yanıtız diyebilmek için hastanın tedaviyi düzenli olarak 4 aya kadar uyumlu bir biçimde uygulaması gereklidir (61).

Romatoid artritte yapılan metotreksat (MTX) ile çalışmaların aksine ilginç olarak AS'de MTX ile ilgili iyi çalışmalar bulunmamaktadır. Metotreksatın da sülfasalazin gibi etkinliği kanıtlanmamıştır. Leflunomid ile yapılan çalışmalarda da bir etkinlik elde edilmemiştir (69,70).

Ankilozan spondilitte bu kısıtlı tedavi seçeneklerinden sonra anti-tümör nekrozis faktör alfa (TNF-) tedavilerinin kullanılmaya başlanılması bir dönüm noktası olarak değerlendirilmektedir. Bu ilaçların hastalarda sadece belirti ve bulguların düzelmesini değil aynı zamanda RA'lı hastalarda olduğu gibi kemik hasarının oluşmasına da engel olduğu düşünülmektedir. Anti TNF- ilaçlardan infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumabla yapılan çalışmalar mevcuttur. İnfliksimabla yapılan çalışmaların hemen hepsinde infliksimab 0.,2.,6. haftalarda ve daha sonra 6-8 haftada bir 5 mg/kg IV dozunda verilmiştir. İlk infüzyondan sonra aynı gün veya birkaç gün içinde hızlı bir cevap elde edilmiştir. Romatoid artrittekinden farklı olarak infliksimab eş zamanlı bir DMARD ya da kortikosteroid olmadan monoterapi olarak uygulanmıştır. Bu çalışmalarda genelde önemli sonlanım noktası olarak BASDAI'de %50 iyileşme kabul edilmiştir. Fakat infliksimabın 3 yıl gibi sreden sonra kesilmesinden sonra 7. Haftadan sonra başlayan relapslar görülmüş ve 52.haftada neredeyse tüm hastalarda relapslar izlenmiştir. Aynı hastalara yeniden infliksimab tedavisi verildiğinde ise yine hemen tüm hastalarda yanıt gözlenmiş (71,72). Etanersept de subkutan şekilde haftada iki kez uygulanan 25 mg dozlar infliksimaba benzer etkinlik saptanmış ayrıca bu hastalarda MR ile tespit edilen aktif spinal değişikliklerde de düzelleme saptanmıştır ve infliksimaba benzer şekilde ilaç kesildikten bir süre sonra

etanersept alan hemen tüm hastalarda relapslar gözlenmiş (73,74). İki haftada bir subkutan kullanılan 40 mg adalimumab tedavisi de diğer iki anti-TNF- $\alpha$  tedavisi gibi etkin saptanmıştır ve radyolitik gelişmeye de neden olmuştur (75,76). Daha yakın dönemde çalışılan 4 haftada bir subkutan uygulanan golimumab diğer anti TNF- $\alpha$ 'larla karşılaştırılabilir bir yanıtı neden olmuştur (77).

Anti TNF- $\alpha$  tedavilerin tüberküloza eğilim ve malignitelerin süreçlerinin hızlandırması gibi muhtemel yan etkileri ve pahalı tedaviler olmaları nedeniyle bu tedavilere aday AS'li hastalar için kılavuz niteliğinde olan ASAS grubunun öncülük ettiği öneriler geliştirilmiştir. İlaçlar başlanmadan önce hasta hekim tarafından etraflıca değerlendirilmeli ve tedavi kararı verirken zarar oranı gözetilmelidir (78,79).

## **2.8. Böbrek Taşları**

Hayat boyunca böbrek taşı hastalığına yakalanma oranı %6-12 oranında saptanmıştır (80). Koroner arter hastalıkları, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), metabolik sendromda da riskin arttığı bildirilmiştir (81). Bu metabolik hastalıkların yanında ankilozan spondilitli hastalarda da böbrek taşı prevalansının artış saptanmıştır (4), Kalsiyum taşlarının yaklaşık %80'i kalsiyum okzalat taşlarından oluşmaktadır (82). Kalsiyum taşlarının patofizyolojik mekanizmaları komplekstir. Bu mekanizmalar içinde idrar volümünde azalma, hiperkalsiüri, hiperürükozüri, hipositratüri, hiperokzalüri ve idrar pH anormallikleri mevcuttur. Özellikle hiperkalsiüri kalsiyum böbrek taşlarında en sık rastlanılan anormalliklerdendir. Taşlı hastaların %30-60'ında saptanır. Hiperkalsiürinin değişik mekanizmaları vardır. Bunlar intestinal kalsiyum emilimdeki artış, renal kalsiyum reabsorbsiyonunda azalma ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunda artışla ilişkilidir. Hiperkalsiüri iki gruba ayrılmaktadır. Daha ciddi formu normokalsemi, hiperkalsiüri, intestinal kalsiyum absorbsiyonunda artış, serum paratiroid hormonunda (PTH) normal ya da supresyonla ilişkilidir. Daha az ciddi formunda ise aynı biyokimyasal parametreler mevcuttur, fakat kalsiyum alımında günlük 400 mg/gün

kısıtlandığında hiperkalsiüri düzelmektedir (83,84). Hiperkalsiürinin ikinci daha az sık nedeni renal kayıptır. Renal tubular kalsiyum reabsorbsiyonunda defekt PTH'da yükselme ilişkilidir (85). Rezorbtive hiperkalsiürinin en sık rastlanılan nedeni ise primer hiperparatiroidizmdir. Zamanla primer hipertirodizimli olguların erken tanınması nedeniyle bu hastalığa ikincil gelişen nefrolithiasis riskinde azalma saptanmıştır. Bu grup hastalarda renal taşların sebebi hiperkalsiüri olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum taşı hastaların %10'unda ise hiperürükozüri görülmektedir. Diğer metabolik hastalıklarla birlikteliğinde ise %40'a kadar oluşmaktadır. Hiperürükozürinin mekanizması yüksek pürinli diyetle bağlanmaktadır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise endojen ürik asit yapımında artış vardır (86-89). Sitrat kalsiyum taşı oluşumunun endojen inhibitörüdür ve idrarda sitrat atılımının azalması yani hipositratüri kalsiyum taşı hastaların %20-60'ında saptanmaktadır. Hipositratüri sıklıkla metabolik asidoz veya proksimal renal tubuluslardan sitrat reabsorbsiyonunun artışı ile birlikte bulunmaktadır (86). İdrarda okzalat ve kalsiyum atılımı idrarda kalsiyum okzalat süpersatürasyonunun oluşumunda eşit önemdedir. Kalsiyum taşı oluşumlarında %10-50 oranında hiperokzalüri tespit edilmektedir. Hiperokzalüri doğuştan metabolizma kusurlarına, diyetle fazla alım ve intestinal okzalat absorbsiyonunda artışla ilişkili olabilir. Kronik diyare, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, intestinal rezeksiyonlar enterik hiperokzalüriye neden olabilir. Enterik hiperokzalüride emilemeyen safra asitleri ve yağ asitleri intestinal okzalat yoğunluğunun artmasına neden olarak idrarda okzalat atılımının artışına neden olur. Hiperokzalüriye ek olarak idrar volümünün düşüklüğü, hipositratüri, hipomagnezüri asidik idrar yapısı taş oluşumuna katkıda bulunur (88,91). İdrarın asidik olması ( $pH \leq 5.5$ ) ya da çok alkalik olması ( $pH \geq 6.7$ ) kalsiyum taşlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Kalsiyum fosfat taşları ile ilişkili hastalıklar içinde distal renal tubular asidoz, primer hiperparatiroidizm, karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımı yer almaktadır. Kalsiyum taşları oluşurken önce taşa neden olan tuzlar idrarda süpersatüre olmaktadır daha sonra nefronun jümeninde homojen bir nükleasyon oluşmaktadır. Bunu kristal oluşumu ve distal nefronda obstrüksiyon izlemektedir. Yakın dönemde

kalsiyum fosfat taşlarıyla kalsiyum okzalat taşlarının oluşumunda histolojik olarak farklılıkların olduğu saptanmıştır. Kalsiyum okzalat taşları renal papiller yüzeyinde intersitisyel bir plaktan gelişmektedir. Plak idrarda kalsiyum atılımı ile doğru, idrar miktarıyla ters orantılıdır. Kalsiyum fosfat taşlarında ise iç medüller toplayıcı kanallarda kristal oluşumu vardır. Birinci derece akrabalarda, aile fertlerinde renal taşı olan kişilerde böbrek taşı oluşma olasılığı daha yüksektir. Ürik asit taşları ise genetik, kazanılmış ya da her ikisi birlikte olabilir. Ürik asit taşlarının oluşumunda idrar volümünün azlığı, hiperürükozüri, asidik idrar (idrar  $pH \leq 5.5$ ) rol oynamaktadır. Asidik idrara amonyum ekskresyonun bozulması, endojen asit üretiminde artış neden olmaktadır. Hiperürükozüri, hiperürisemi, gut, böbrek yetersizliği, ve böbrek taşı oluşumunda birçok monogenik mutasyonlar tanımlanmıştır fakat genetik yatkınlık tam çalışılmamıştır (87,88). Sistin taşları çocukluk ve adolesan çağında daha sık görülmesine rağmen erişkinde rastlanılan böbrek taşlarının sadece küçük bir kesimini oluşturmaktadır. Otozomal resesiv ve otozomal dominant olabilmektedir (92). Enfeksiyonlar da nadiren taş oluşumuna yol açabilmektedirler. Enfeksiyon taşlarının oluşumuna magnezyum, amonyum ve fosfatlardan zengin ve alkali idrar yapısı ( $pH > 7.2$ ), üreaz üreten mikroorganizmaların varlığı katkıda bulunur (93). Daha nadir rastlanılan böbrek taşları dihidroksiadenin, amonyum urat, proteaz inhibitörü kullanımına bağlı ilaçlardır.

### **2.8.1. Böbrek Taşı Hastalığının Tanısı**

Böbrek taşı hastalığının tanısında sistemik ve çevresel faktörler dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Sistemik anormallikler içinde özellikle bağırsak hastalıkları, kalsiyum dengesinde bozukluklara yol açan hastalıklardan primer hiperparatiroidizm, ekstrarenal 1.25 dihidroksi vitamin D üretimine neden olabilen granülomatoz hastalıklar, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, medüller sünger böbrek ve değişik türden ilaçlar yer almaktadır. Böbrek taşı oluşumunda diyet önemli bir rol oynamaktadır. Tuzdan ve proteinden zengin beslenme alışkanlıkları

böbrek taşı riskini arttıran en sık anormalliklerdir (94). Ayrıca idrar miktarının azlığına sebep olan az sıvı alımı ve sıvı kaybının fazlalığı da riski arttırır. Hastalığın laboratuvar tanısı taşın analizi, görüntüleme çalışmaları ve idrarın metabolik değerlendirilmesini içermektedir. Taşın analizi özellikle taşın az bulunan nedenlerinden ürik asit, sistin, enfeksiyon ilişkili, ilaçla ilişkili ve sodyumürat taşları için önemli rol oynamaktadır. Kullanılan değişik görüntüleme yöntemleri içinde bilgisayarlı tomografi en sensitif ve spesifik yöntemdir (95). Kan kalsiyumun yüksek olması, fosfor seviyesinin düşük ve paratiroid hormonun yüksek olması primer hiperparatiroidizmi düşündürür. Serum kalsiyumunun normal, fosforun düşük, 1,25 dihidroksi vitamin D'nin yüksek ve paratiroid hormonun normal olması renal fosfor kaybına işaret etmektedir. Serumda potasyumun düşüklüğü ve düşük karbondioksit distal renal tubular asidozu düşündürür. Hiperürisemi ve hipertrigliseridemi ürik asit taşlarıyla birlikte olabilmektedir.

### **2.8.2. Böbrek Taşı Hastalığının Tedavisi**

Tüm taşlı hastalara sıvı alımlarının artışı önerilir. İdrar volümünün günde 2.5 litre kadar oluşumunun sağlanması yeniden taş oluşumunun engellenmesi için belirgin farklılık sağlamaktadır. Düşük sodyumlu diyet (<100 mEq/gün), hayvansal proteinlerin kısıtlanması (<50-60 gr/gün) normal kalsiyum alımı (1200 mg/gün) kalsiyum taşlarının yeniden oluşmasını engelleyici önlemlerdendir. Tekrarlayıcı taşlarda ve ürik asit, sistin, enfeksiyon taşları gibi özellikli taşlarda ise çoğunlukla farmakolojik yaklaşıma gerek duyulmaktadır (96,97).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Eylül 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Romatoloji Bilim Dalınca Modifiye Newyork kriterlerine göre Ankilozan spondilit tanısı almış ve ayrıca renal taşı olan 30 hasta, ek olarak renal taşı olmayan 30 Ankilozan Spondilit hastası çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol olarak ise gönüllü 20 kişi dahil edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 26/09/2012 gün ve 274 sayılı kararıyla onay alındı. Çalışmaya katılan hastalara ve gönüllü sağlıklı kontrollere gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onayları alındı.

#### 3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Modifiye Newyork tanı kriterlerine göre AS tanısı alan 60 hastanın (30 böbrek taşı olan, 30 böbrek taşı olmayan) ve gönüllü sağlıklı kişilerin klinik özellikleri, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar, özgeçmişleri, eğer varsa başka tedavilerini de içeren sistem sorgulamaları ve temel fizik muayeneleri yapıldı. Hastalıklı gruba özellikle özgeçmişlerinde geçirilmiş renal taş öyküleri, periferik artrit varlığı, üveit öyküsü, NSAİİ alıp almadığı sorgulandı. Tüm hastalara spinal mobilitenin değerlendirilmesi amacıyla modifiye Schober testi, el yer mesafesi, göğüs genişlemesi testi yapıldı. Hastaların fonksiyonel aktiviteleri BASFI ile değerlendirildi. BASFI için hasta tarafından doldurulmak üzere hazır ve daha önce verifiye edilmiş olan formlar kullanıldı. Eş zamanlı olarak hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI indeksi kullanıldı. BASDAI için de BASFI'de olduğu gibi hasta tarafından doldurulmak üzere hazır ve daha önce verifiye edilmiş olan formlar kullanıldı.

Tüm hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde laboratuvar parametrelerinden kan kalsiyum, magnezyum, fosfor, paratiroid hormon, immunglobulin A



çalışıldı. Bu kan parametreleri hastaların ilk vizitinde istendi ve 0.,1., 2., 3., ayda seri ölçümlerin incelenebilmesi için tekrarlandı, ayrıca 24 saatlik idrar toplandı ve idrarda 24 saatlik kalsiyum atılımı, fosfor atılımı ve idrar pH'sı istendi. Kanda çalışılan parametrelerin normal laboratuvar aralıkları kalsiyum için 8,6-10,2 mg/dL, fosfor değeri için 2,7-4,5 mg/dL, PTH 12-65 ng/L, magnezyum 0,65-1,05 mg/dL, IgA 76-390mg/dL, 24 saatlik idrarda kalsiyum 100-300 mgr/gün, 24 saatlik idrarda fosfor 400-1300 mgr/gün, pH 4,6-8 kabul edildi. Çalışma grubuna ESOGÜTF Radyoloji Anabilim Dalından bir öğretim üyesi tarafından böbrek taşının varlığının gösterilmesi amacıyla böbrek ultrasonografisi yapıldı. Aktif renal taşı olanlarla, taş düşürme öyküsü olan hastalar renal taşı olan ankilozan spondilitli gruba dahil edildi. Katılımcılara lomber, femur ve elbileği bölgelerinden kemik mineral dansitometrisi ölçümü yapıldı ve ESOGÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalından bir öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. Hesaplanan değerlerden T skoru -2,5 altındaki değerler osteoporoz, T skoru-1-2,5 arası değerler osteopeni, T skoru-1 üzerindeki değerler ise normal olarak değerlendirildi.

### 3.3. İstatistik Değerlendirmeler

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 yüzdellik 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 yararlanıldı) 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

### 4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistiklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada ilk olarak renal taşı ankilozan spondilitli grup ((AST(+)), renal taşı olmayan ankilozan spondilitli grup ((AST(-)), ve sağlıklı gönüllülerden (Kontrol) oluşan üç grubun parametreleri incelendi. Renal taşı ankilozan spondilitli grupta aktif renal taşı olan hastalar ile aktif taşı olmasa da taş düşürme ya da taş nedeniyle tedavi almış hastalar yer almaktaydı. İkinci çalışma grubu ise USG'de aktif renal taşı olan hastalıklı grupta (ASAT(+)), aktif taşı olmayan hastalıklı gruptan oluşmaktaydı(ASAT(-)). AST(+) hastaların 15'inde USG'de aktif taş tespit edildi. Tanımlayıcı istatistikler tamamlandıktan sonra karşılaştırma analizleri yapıldı.

Gruplar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi, spinal mobilite ölçümleri, tedavi süreleri ve seçimleri açısından karşılaştırıldıklarında sonuçlar istatistiksel farklılığa ulaşmamakla birlikte ASAT(+) grup ASAT(-) gruba göre daha uzun hastalık süresine sahipti (median 15 yıla karşı 12 yıl). Hastalık aktivitesi için BASDAI ve fonksiyonel durumun tespiti için BASFI ölçekleri kullanıldı. Bu ölçek sonuçlarının median değerlerine göre hastaların ankilozan spondilit açısından remisyonda olduğu görüldü. Aktif taşı grupta Schober ölçümleri daha düşük, el-yer mesafesi daha uzun ve göğüs çapı daha düşüktü. Hastalıklı gruplarda hastalıkları süresince periferik artrit ya da üveite rastlanma olasılıklarına bakıldığında sonuçların birbirine benzer oldukları görüldü.

Ailede taş öyküleri incelendiğinde AST(+) grubun %40'ında, (AST(-)) grubun %20'sinde pozitif aile öyküsü varken sağlıklı kontrollerin hiçbirinde ailede taş öyküsü tespit edilmedi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,04$ ). Ayrıca ASAT(+) grupta ASAT(-) gruba göre daha fazla oranda aile öyküsü mevcuttu.

Taşlı gruplarda NSAİİ kullanım süreleri daha uzundu. Hastalıklı gruplarda sülfasalazin ve anti-TNF $\alpha$  kullanma oranları benzerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p
Yaş(*)	42,10±10,89	40,83±8,99	38,30± 7,848	0,38	42,26± 10,55	41,20± 9,81	0,72
Cinsiyet (K/E)	(11/19) (%36,7/ %63,3)	(13/17) (%43,3/ %56,7)	(8/12) (%40/ %60)	0,87	(4/11) (%26,7/ %73,3)	(20/25) (%44,4/ %55,6)	0,22
Hastalık süresi (yıl)	12,5 (4,75-25,25)	11,5 (8,75-11,50)	(-)	0,61	15 (9,50- 27,25)	12 (5,75-19,50)	0,18
Ailede taş öyküsü (var/yok)	12/18 (%40)/ (%60)	6/24 (%20)/ (%80)	0/20 (%0)/ (%100)	0,04 <sup>a</sup>	6/9 (%33,3/ %66,7)	12/33 (%26,6/%73, 3)	0,32
Periferik Artrit (var/yok)	5/25 (%16,7)/ (%83,3)	5/25 (%16,7)/ (%83,3)	(-)	>0,05	2/13 (%13,3)/ %86,7)	8/37 (%17,8/%82, 2)	0,68
Üveit (var/yok)	7/23 (%23,3)/ (%76,7)	3/27 (%10)/ (%90)	(-)	0,14	3/12 (%20/%8 0)	7/38 (%15,6/%84, 4)	0,68
BASDAI (**)	3 (1,69-6,07)	2,05 (1,06-4,85)	(-)	0,10	3 (1,65- 6,90)	2,2 (1,26-4,85)	0,44
BASFI(**)	2,1 (0,93-4,4)	1,4 (0,53-3,5)	(-)	0,24	1,45 (0,79- 4,18)	1,75 (0,92-3,50)	>0,05
SCHOBER (*)(**)(***)	4 (2,37-5,5)	4 (1,37-5,5)	(-)	0,80	3,6± 2,01	3,9± 2,07	0,59
El-yer mesafesi (**)(***)	15,75 (1,37-24,75)	16,5 (1,75-27,5)	(-)	0,89	18,60± 16,18	15,25± 12,91	0,41
Göğüs çapı (**)(***)	3,75 (2,75-5)	2 (3-5)	(-)	0,70	3 (2-4)	4 (2,87-5,00)	0,21
NSAİİ (yıl)(**)	5,5 (2-13)	4,5 (1,5-7,5)	(-)	0,18	9 (2,5-14,5)	4 (2-8,25)	0,08
Sülfasalazin (**)	2 (0-8)	1,5 (0-4,25)	(-)	0,88	1 (0-8,75)	2 (0-4)	0,84
AntiTNFα (var/yok)	12(%40)/ 18(%60)	13(%43,3)/ 17(%56,7)	(-)	0,79	6(%40)/ 9(%60)	19 (%42,2)/ 26(%57,8)	>0,05
İnfliksımab	5(%41,7)	6(%46,2)	(-)		4(%66,7)	7(%36,8)	
Adalimumab	2(%16,7)	2(%15,4)	(-)	0,97	1(%16,7)	3(15,8)	0,48
Etanersept	5(%41,7)	5(%38,5)	(-)		1(%16,7)	9(47,4)	

(\*)ortalama±standart sapma (\*\*)ortanca(%25-%75) (\*\*\*)cm <sup>a</sup>p<0,04 AST(+) ile AST(-) ve Kontrol grupları arasında

## 4.2. Kan Örneklerinde Renal Taşa Sebep Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda 0. kan kalsiyum değerleri değerlendirildiğinde AST(+) gruptaki sonuçlar, AST(-) gruba oranla anlamlı olarak daha yüksekti. Aktif taşı olan grup, olmayanlarla karşılaştırıldıklarında ise sonuçların benzer oldukları görüldü. Çalışmaya katılanların 1. aydaki ve 2. aydaki kan kalsiyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi. Üçüncü ayda yapılan kalsiyum ölçümlerinde AST(+) grubuyla sağlıklı kontrol arasındaki farktan kaynaklanan bir anlamlılık tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kan örneklerindeki kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>Ca 0(*)</b>	9,53± 0,303	9,32± 0,35	9,51± 0,32	<u>0,03</u> <sup>a</sup>	9,50 (9,22- 9,75)	9,50 (9,22- 9,75)	0,43	9,50 (9,22- 9,75)	9,50 (9,20- 9,70)	0,63
<b>Ca 1(**)</b>	9,50 (9,20- 9,90)	9,50 (9,30- 9,70)	9,60 (9,20- 10)	0,60	9,50 (9,32- 9,67)	9,50 (9,32- 9,67)	0,73	9,54± 0,31	9,49± 0,49	0,71
<b>Ca 2(*)</b>	9,36± 0,37	9,47± 0,28	9,62± 0,34	0,13	9,58± 0,37	9,53± 0,33	0,63	9,58± 0,37	9,56± 0,33	0,82
<b>Ca 3(*)</b>	9,74± 0,26	9,59± 0,38	9,47± 0,25	<u>0,01</u> <sup>b</sup>	9,71± 0,21	9,65± 0,36	0,53	9,80 (9,50- 9,90)	9,60 (9,40- 9,80)	0,13

(\*)Ortalama±Standart sapma (\*\*)Ortanca (%25-%75) <sup>a</sup>p<0,03 AST(+) ile AST(-) gruplar arası  
<sup>b</sup>p<0,01 AST(+) ile kontrol grubu arası

Fosfor değerleri karşılaştırıldığında ilk ölçümlerde kontrol grubunun fosfor değerleri AST(+) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti(p<0.01). Birinci ay ile 2. ve 3. ay çalışılan kan fosfor değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark oluşmasa da taşlı gruplarda kan fosfor değerleri daha düşük olmaya eğilimliydi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kan örneklerinde ki fosfor değerlerinin karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT (+) (n=15)	ASAT (-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>P</b> <b>0(*)</b>	3,16± 0,59	3,41± 0,45	3,598± 0,55	<u>0,019<sup>a</sup></u>	3,00± 0,49	3,38± 0,57	<u>0,01</u>	3,00± 0,49	3,44± 0,54	<u>0,005</u>
<b>P</b> <b>1(*)</b>	3,15± 0,55	3,28± 0,54	3,43± 0,32	0,16	3,13± 0,41	3,24± 0,58	0,49	3,13± 0,41	3,30± 0,52	0,24
<b>P</b> <b>2(**)</b>	3,17 (2,78- 3,63)	3,13 (2,85- 3,59)	3,56 (3,29- 3,73)	0,058	3,13± 0,64	3,24± 0,67	0,58	3,13± 0,64	3,34± 0,66	0,26
<b>P</b> <b>3(**)</b>	3,17 (2,95- 3,52)	3,16 (2,94- 3,50)	3,35 (3,12- 4,13)	0,22	3,00± 0,69	3,29± 0,51	0,09	3,13 (2,94- 3,42)	3,23 (2,98- 3,63)	0,15

(\*)Ortalama±Standart sapma (\*\*)Ortanca (%25-%75) <sup>a</sup>p<0,019 AST(+) grupla kontrol grubunun arasındaki farktan kaynaklanan anlamlılık

Kan örneklerindeki magnezyum değerleri gruplar arasında benzer olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kan örneklerindeki magnezyum değerlerinin karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>Mg</b> <b>0(*)</b>	0,79 (0,78- 0,83)	0,81 (0,78- 0,84)	0,83 (0,79- 0,90)	0,13	0,82± 0,03	0,80± 0,05	0,20	0,81 (0,79- 0,85)	0,81 (0,78- 0,84)	0,52
<b>Mg</b> <b>1(**)</b>	0,81± 0,04	0,82± 0,05	0,82± 0,06	0,55	0,82 (0,78- 0,84)	0,80 (0,78- 0,84)	0,69	0,81± 0,04	0,81± 0,05	0,80
<b>Mg</b> <b>2(**)</b>	0,81± 0,05	0,83± 0,06	0,83± 0,04	0,14	0,83± 0,06	0,82± 0,06	0,51	0,83± 0,06	0,82± 0,05	0,71
<b>Mg</b> <b>3(**)</b>	0,81± 0,07	0,85± 0,07	0,84± 0,01	0,13	0,81± 0,07	0,84± 0,07	0,14	0,81± 0,07	0,84± 0,07	0,12

(\*)Ortanca (%25-%75) (\*\*)Ortalama±Standart sapma

Kan paratiroid hormon düzeylerinin, 4 ayrı değerlendirme sonuçları arasında farklılık bulunmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kan örneklerindeki paratiroid hormon değerlerinin karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>PTH 0(*)</b>	42,3± 16,8	39,2± 16,8	44,8± 18,8	0,52	46,9± 16,1	38,7± 16,6	0,09	46,9± 16,1	40,6± 17,4	0,19
<b>PTH 1(**)</b>	42,0 (31,7- 53,4)	36,6 (26,0- 49,6)	46,7 (32,4- 53,5)	0,34	42,8 (32,0- 55,7)	38,7 (25,8- 49,7)	0,24	42,8 (32,0- 55,7)	40,2 (29,7- 50,1)	0,40
<b>PTH 2(*)</b>	47,8± 19,8	40,3± 15,8	47,4± 15,9	0,20	50,5± 17,4	42,0± 18,1	0,11	50,5± 17,4	43,6± 17,5	0,17
<b>PTH 3(**)</b>	45,2 (34,3- 67,5)	38,5 (30,3- 47,5)	45,5 (34,8- 57,2)	0,25	50,9 (34,2- 68,7)	39,2 (31,3- 53,0)	0,24	50,9 (34,2- 68,7)	40,0 (31,9- 55,7)	0,29

(\*)Ortalama±Standart sapma (\*\*)Ortanca (%25-%75)

IgA düzeyi, AST(+) hastalarda hem AST(-) hasta grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu yükseklik 4 inceleme zamanında da gözlemlendi. Aktif böbrek taşı olan grupların hepsinde çoğunlukla istatistiki olarak anlamlılığın da eşlik ettiği IgA yüksekliği göze çarpıyordu. Aktif taşı olmayan, fakat taş düşürme öyküsü olan hastalıklı grup diğer gruba eklendiğinde istatistiki anlamlılığın kaybolması, bu hastalardaki yüksek IgA düzeyinin diğer gruba eklenmesiyle farkın ortadan kalkmasına yol açtı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kan Örneklerindeki İmmunglobulin A Değerlerinin Karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT (+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>IgA 0(*) (**)</b>	267,7± 99,6	232,8± 103,3	184,2± 62,8	<u>p=0,01<sup>a</sup></u>	269,2 ± 85,3	243,9± 107,2	0,41	276 (219,0- 301,7)	208,0 (157,5 - 277,0)	0,05
<b>IgA 1(*) (**)</b>	228,5 (177,0- 318,0)	197,0 (121,0- 261,0)	191,0 (142,0- 218,0)	<u>p=0,02<sup>b</sup></u>	269,1 ± 115,0	228,8± 112,1	0,23	233 (208,0- 315,2)	196,0 (141,7 - 256,2)	<u>0,04</u>
<b>IgA 2(**)</b>	259,0 (202,0- 313,0)	196,0 (134,0- 291,0)	189,0 (135,0- 207,5)	<u>p=0,002<sup>c</sup></u>	293,0 (205,2 - 309,7)	216,0 (159,5- 293,2)	0,06	293 (205,2- 309,7)	199,0 (151,5 - 256,0)	<u>0,01</u>
<b>IgA 3(*) (**)</b>	256,5 (200,0- 315,0)	234,5 (145,0- 295,0)	179,5 (143,0- 205,5)	<u>p=0,002<sup>d</sup></u>	285,0 ± 106,2	248,1± 116,5	0,28	263 (220,0- 322,2)	204,0 (149,7 - 286,5)	<u>0,02</u>

(\*)Ortalama±Standart sapma (\*\*)Ortanca (%25-%75) <sup>a</sup>p<0,01 AST(+) grupla, kontrol grubu arası <sup>b</sup>p<0,02 AST(+) grupla, kontrol grubu arası <sup>c</sup>p<0,002 AST(+) grupla, AST(-) grup ve kontrol grubu arası <sup>d</sup>p<0,002 AST(+) grupla, kontrol grubu arası

### 4.3 Renal Taşa neden Olabilecek Risk Faktörlerinin Kan Örneklerindeki Seri Ölçümlerinde Elde Edilen Ortalama veya Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar arası seri kalsiyum değerlerinin (0.,1.,2.,3. ayda istenen değerler) ortalama ve ortancalarının karşılaştırılmasında AST(+) hastalarda ve aktif taşlı gruplarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte kalsiyum düzeyleri daha yüksek saptandı.

Çalışma gruplarının seri fosfor değerlerinin ortalamaları alındıktan sonra yapılan karşılaştırmalarda kontrol grubunda hastalıklı diğer 2 gruba

göre fosfor düzeyi daha yüksekti. Aktif taşı gruplarda kan fosfor değerleri daha düşük olmaya eğilimliydi.

Seri kan magnezyum, paratiroid hormon değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışma gruplarında seri immunglobulin değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında renal taşı olan hastalıklı grupta sağlıklı gönüllülere oranla daha yüksek oranda immunglobulin A saptanmasından kaynaklanan bir anlamlılık tespit edildi. Ayrıca AT(+) grupta da AT(-) gruba göre anlamlı yüksek IgA düzeyleri tespit edildi. Bu bulgulara ek olarak ASAT(+) grupta da p değeri anlamlı olmamasına rağmen ASAT(-) grubuna göre daha yüksek IgA düzeyleri mevcuttu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kanda Seri Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>Seri-Ca(*)</b>	9,64 (9,43-9,80)	9,54 (9,25-9,63)	9,60 (9,36-9,74)	0,08	9,63 (9,43-9,74)	9,55 (9,31-9,70)	0,34	9,59± 0,23	9,52± 0,29	0,43
<b>Seri-P(**)</b>	3,18± 0,49	3,28± 0,41	3,56± 0,47	<u>0,01</u> <sup>a</sup>	3,06± 0,43	3,29± 0,45	0,10	3,06± 0,43	3,37± 0,47	<u>0,02</u>
<b>Seri-Mg(**)</b>	0,81± 0,04	0,83± 0,04	0,83± 0,05	0,09	0,82± 0,04	0,82± 0,04	0,98	0,82± 0,04	0,82± 0,04	0,70
<b>Seri-PTH (*)</b>	43,49 (33,93-54,07)	40,70 (26,31-49,33)	45,78 (37,45-52,98)	0,25	47,86 (38,67-63,99)	40,57 (29,68-50,50)	0,10	49,34± 16,08	43,46± 6,92	0,22
<b>Seri-IgA</b>	269,96± 99,49	227,44± 107,78	180,33± 53,54	<u>0,006</u> <sup>b</sup>	264,75 (216,31-323,81)	233,25 (156,37-301,93)	0,14	264,75 (216,31-323,81)	202,75 (151,18-256,06)	<u>0,02</u>

(\*)Ortanca (%25-%75) (\*\*) Ortalama±Standart sapma <sup>a</sup>p<0.01 Kontrol grubu ile AST(+) ve AST(-) gruplar arası <sup>b</sup>p<0,006 AST(+) gruba, kontrol grubu arası



#### 4.4. Kontrol Grubundaki Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gönüllü sağlıklılardan oluşan kontrol grubunda seri ölçülen kalsiyum fosfor, Mg, PTH, IgA değerleri incelendiğinde aylık aralıklarla istenen kan değerleri arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kan seri ölçüm sonuçlarının kontrol grubu içinde Karşılaştırmaları

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	p
Kont-Ca (*)	9,51±0,32	9,60±0,43	9,62±0,34	9,47±0,25	0,09
Kont P(*)	3,59±0,55	3,43±0,32	3,572±0,58	3,63±0,84	0,47
Kont-Mg (**)	0,83 (0,79-0,90)	0,830 (0,79-0,86)	0,84 (0,81-0,87)	0,83 (0,80-0,89)	0,60
Kont-PTH (**)	41,95 (36,50-50,93)	46,76 (32,40-53,56)	49,45 (40,79-56,81)	45,55 (34,85-57,28)	0,37
Kont IgA (**)	189,00 (141,5-223,5)	191,00 (142,0-218,0)	189,00 (135,0-207,5)	179,50 (143,0-205,5)	0,07

(\*) Ortalama±Standart sapma (\*\*)Ortanca (%25-%75)

#### 4.5. Renal Taşlı Hastalıklı Grupta Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması

Renal taşı olan AS'li hastalarda seri kalsiyum ölçümleri değerlendirildiğinde 3. ayla 1. ay ve ilk ölçüm arasındaki farktan kaynaklanan istatistiksel anlamlılık tespit edildi Seri kan fosfor düzeyleri, kanda paratiroid hormonlarının, kan magnezyum ve kan immunglobulin A düzeyleri incelendiğinde fark tespit edilmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının AST(+) Grubu İçinde Karşılaştırılmaları

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	p
AST(+)- Ca (*)	9,50 (9,40-9,70)	9,50 (9,20-9,90)	9,75 (9,30-9,90)	9,75 (9,50-9,90)	0,014 <sup>a</sup>
AST(+)- P(*)	3,18 (2,76-3,59)	3,05 (2,85-3,46)	3,17 (2,78-3,63)	3,17 (2,95-3,52)	0,55
AST(+)- Mg(*)	0,79 (0,78-0,83)	0,82 (0,78-0,84)	0,81 (0,78-0,84)	0,80 (0,77-0,89)	0,28
AST(+)- PTH (*)	39,60 (31,00-49,86)	42,03 (31,76-53,43)	41,16 (36,06-59,25)	45,25 (34,35-67,59)	0,10
AST(+)- IgA (*)	264,00 (182-302)	228,50 (177,00-318,0)	259 (202,0-313)	256,50 (200,0-315,0)	0,33

(\*)Ortanca (%25-%75) (\*\*) Ortalama±Standart sapma <sup>a</sup>p<0,014 3.ay ile 1. ay ve 0.ay arası

#### 4.6. Renal Taşsız Hastalıklı Grupta Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması

AST(-) grupta ilk ölçülen kalsiyum değeri 3.ayda ölçülen kalsiyuma göre daha yüksekti. Seri kan fosfor ölçümleri, PTH düzeyleri benzerdi. Magnezyum 3.ay ölçüleriyle ilk ölçüm ve 1.ay ölçümleri arasında farklılık anlamlı bir p değeri oluşturdu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının AST(-) Grubu İçinde Karşılaştırılmaları

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	p
AST(-)- Ca (*)	9,30 (9,10-9,60)	9,50 (9,30-9,70)	9,50 (9,30-9,70)	9,55 (9,40-9,90)	<u>p=0,005<sup>a</sup></u>
AST(-)- P(*)	3,53 (3,07-3,71)	3,26 (2,88-3,580)	3,13 (2,85-3,590)	3,165 (2,94-3,500)	0,16
AST(-)- Mg (*)	0,81 (0,78-0,84)	0,80 (0,78-0,85)	0,82 (0,790-0,860)	0,85 (0,82-0,88)	<u>0,001</u>
AST(-)- PTH (*)	36,51 25,04-52,15	36,69 (26,02-49,61)	40,02 (27,95-54,92)	38,52 (30,31-47,56)	0,17
AST(-)- lgA (*)	215 (146-302,0)	197 (121,0-261,0)	196 (134,0-291,0)	234 (145,0-295,0)	0,05

(\*)Ortanca (%25-%75)<sup>a</sup>p<0,005 3.ay ile 0.ay arası

#### 4.7. Aktif Renal Taşlı ve Taşsız Hastalıklı Gruplarda Tekrarlanan Kan Örneklerinde Ölçülen Risk Faktörleri Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışma grupları incelendiğinde ASAT(-) grubunda 0.ay Ca değeri ile 3.ay değer arasındaki farktan kaynaklanan bir anlamlılık saptandı (p<0.001).

Magnezyum değerlerinde ASAT(-) grupta 3.ay ile 0.ay ve 3.ay ile 1. Aydaki sonuçların karşılaştırılması anlamlılığa ulaştı (p<0.001).

Kan Ca, Mg ve PTH sonuçlarında AT(-) grupta 3.ayla 0.ay arasındaki gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Kan örneklerinde diğer risk faktörleri incelendiğinde aylar içindeki değişik zamanda alınan ölçümlerde farklılık olmadığı görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kan Seri Ölçüm Sonuçlarının Aktif Taşı Olan ve Olmayan Gruplarda Karşılaştırılmaları

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	p
ASAT(+)- Ca (*)	9,50± 0,35	9,54± 0,31	9,58± 0,37	9,71± 0,21	0,15
ASAT(+)- P(**)	3,11 (2,64-3,50)	3,04 (2,92-3,44)	3,03 (2,64-3,64)	3,13 (2,94-3,42)	0,96
ASAT(+)- Mg (*)	0,82± 0,03	0,81± 0,04	0,83± 0,06	0,81± 0,07	0,54
ASAT(+)- PTH (**)	43,86 (34,31- 62,95)	42,84 (32,08-55,77)	50,82 (37,19-67,90)	50,96 (34,20-68,79)	0,50
ASAT(+)- IgA (*)	269,20± 85,34	269,13± 115,03	285,00± 94,33	285,06± 106,21	0,32
ASAT(-)- Ca (**)	9,50 (9,20-9,60)	9,50 (9,30-9,72)	9,50 (9,30-9,80)	9,60 (9,40-9,90)	<0,001 <sup>a</sup>
ASAT(-)- P(**)	3,49 (3,00-3,71)	3,12 (2,85-3,58)	3,15 (2,84-3,60)	3,18 (2,94-3,59)	0,12
ASAT(-)- Mg (**)	0,80 (0,77-0,83)	0,80 (0,78-0,84)	0,82 (0,78-0,8)	0,84 (0,79-0,88)	<0,001 <sup>b</sup>
ASAT(-)- PTH (**)	34,48 (25,58- 49,34)	38,73 (25,86-49,74)	39,22 (29,91-50,72)	39,21 (31,30-53,05)	0,02 <sup>c</sup>
ASAT(-)- IgA (**)	235 (165,25- 304,75)	203 (140-299,25)	216 (159,50-293,25)	234 (15,50-303,50)	0,25
AT(-)- Ca (**)	9,50 (9,20-9,70)	9,50 (9,20-9,80)	9,50 (9,40-9,80)	9,60 (9,40-9,80)	0,008 <sup>d</sup>
AT(-)- P(**)	3,53 (3,06-3,75)	3,31 (2,96-3,58)	3,31 (2,91-3,70)	3,23 (2,98-3,63)	0,15
AT(-)- Mg (**)	0,81 (0,78-0,84)	0,81 (0,78-0,85)	0,82 (0,79-0,85)	0,84 (0,79-0,88)	0,002 <sup>e</sup>
AT(-)- PTH (**)	38,63 (28,45- 50,26)	40,26 (29,78-50,15)	42,35 (30,99-55,12)	40,08 (31,98-55,70)	0,02 <sup>f</sup>
AT(-)- IgA (**)	208 (157,50-277)	196 (141,75- 256,25)	199 (151,50-256)	204 (149,75- 286,50)	0,30

(\*)Ortalama±Standart sapma (\*\*)Ortanca (%25-%75) <sup>a</sup>p<0,001 3.ayla 0.ay arası  
<sup>b</sup>p<0,001 3.ayla 0.ay ve 3.ayla 1.ay arası <sup>c</sup>p<0,02 3.ayla 0.ay arası <sup>d</sup>p<0,008 3.ayla  
0.ay arası <sup>e</sup>p<0,002 3.ayla 0.ay arası <sup>f</sup>p<0,02 3.ayla 0.ay arası

#### 4.8. Renal Taşa Sebep Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Çalışma katılımcılarından istenen ilk 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı değerlendirildiğinde (referans kadın için >250 mg/gün, erkek için >300 mg/gün hiperkalsiüri olarak kabul edilmektedir) Tüm taşlı gruplarda diğer gruplara oranla Ca atımlarının daha yüksek olduğu tespit edildi .Bu atılım fazlalığı ASAT(+) ve AT(+) gruplarda anlamlılığa da ulaştı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Grupların Kan Kalsiyum Atılım Değerlerinin Karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>Ca</b> <b>0_24(*)</b>	170,00 (93,00- 253,00)	124,50 (72,00- 183,00)	139,00 (78,50- 209,50)	0,36	180 (103- 284,5)	126 (78- 192,75)	<u>0,04</u>	180 (103- 284,5)	132 (78- 195)	<u>0,04</u>
<b>Ca</b> <b>1_24(*)</b>	174,50 (91,00- 222,00)	121,00 (95,00- 194,00)	134,00 (91,00- 228,50)	0,75	175 (115,75- 219,25)	152 (90,25- 202)	0,41	175 (115,75- 219,25)	139 (90,25- 207)	0,41
<b>Ca</b> <b>2_24(*)</b>	169,50 (88,00- 231,00)	130,00 (89,00- 183,00)	158,00 (97,00- 294,50)	0,29	175 (134,25- 253,25)	132 (80,75- 190,75)	0,06	175 (134,2 -253,2)	132 (87,5- 211)	0,14
<b>Ca</b> <b>3_24(*)</b>	168,50 (97,00- 237,00)	147,00 (75,00- 196,00)	172,00 (76,00- 238,00)	0,76	178 (103,5- 254,75)	148 (74,75- 225,5)	0,32	178 (103,5- 254,75)	154 (74,75- 226,25)	0,36

(\*)Ortanca (%25-%75)

Herhangi bir zamanda hiperkalsiüri olan hasta sayısı AST(-) grupta 4 erkek ve 3 kadın (%23,3), AST(+) grupta 3 erkek ve 5 kadın (%26,6), kontrol grubunda ise 5 erkek ve 2 kadın (%35) olduğu görüldü. Bu 3 grubu kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise istatistiki anlamlılık tespit edilmedi (p=0,765). Ayrıca ASAT(+) ile ASAT(-) hastalar arasında ve AT(-) ile AT(+) hastalar arasında da hiperkalsiüri hasta sayısı karşılaştırmaları benzer olarak tespit edildi

Fosfor atılımlarında da Ca atılımlarına benzer şekilde tüm zamanlarda taşı gruplarında yükseklik tespit edildi. Ayrıca bu atılım değerleri AT(+) grupta anlamlı yüksekliğe ulaştı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Çalışma Gruplarının 24 Saatlik İdrarda Fosfor Atılımlarının Karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>P 0_24(*)</b>	810,0 (588,0- 1160,0)	802,0 (529,0- 1210,0)	638,5 (489,5- 821,0)	0,23	836 (702,7- 1286,5)	774 (525,2- 1169,5)	0,07	836 (702,7- 1286,5)	664 (509,7- 974,5)	<u>0,02</u>
<b>P 1_24 (*)(**)</b>	783,0 (648,0- 923,0)	653,5 (540,0- 813,0)	699,0 (539,5- 1004,0)	0,16	736,4± 241,4	731,2± 260,9	0,94	736,4± 241,4	760,5± 331,2	0,79
<b>P 2_24 (*)(**)</b>	723,0 (600,0- 968,0)	698,5 (493,0- 916,0)	612,5 (401,5- 1496,5)	0,84	862,4± 317,0	717,9± 298,1	0,11	841 (652,7- 979)	681 (441,5- 1050,5)	0,25
<b>P 3_24 (*)(**)</b>	806,0 (647,0- 983,0)	709,5 (561,0- 975,0)	790,0 (535,5- 1238,5)	0,84	829,3± 212,9	822,7± 364,3	0,94	860 (659,2- 980)	752 (570- 1017)	0,61

(\*)Ortanca (%25-%75) (\*\*) Ortalama±Standart sapma

Çalışma gruplarında pH sonuçları benzerdi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İdrarda Ölçülen pH Değerlerinin Karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>pH 0(*)</b>	5,5 (5,0-6,5)	5,5 (5,5- 6,5)	5,50 (5,0- 5,5)	0,21	5 (5-6,5)	5,5 (5,3-6,1)	0,27	5 (5-6,5)	5,5 (5-6)	0,43
<b>pH 1(*)</b>	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5,0- 6,0)	5,5 (5,0- 6,2)	0,88	5,5 (5-6,5)	5,5 (5-6)	0,47	5,5 (5-6,5)	5,5 (5-6)	0,53
<b>pH 2(*)</b>	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5,0- 5,5)	5,5 (5,0- 5,5)	0,74	5 (5-5,5)	5,5 (5-5,5)	0,46	5 (5-5,5)	5,5 (5-5,5)	0,40
<b>pH 3(*)</b>	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5,0- 6,5)	5,2 (5,0- 5,5)	0,47	5,5 (5-6,25)	5,5 (5-6)	0,74	5,5 (5-6,2)	5,5 (5-6)	>0,05

(\*)Ortanca (%25-%75)

#### 4.9. Renal Taşa neden Olabilecek Risk Faktörlerinin İdrar Örneklerindeki Seri Ölçümlerinde Elde Edilen Ortalama veya Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastalıklı iki grup ve kontrol grubunun seri 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımlarının ortancaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi, ancak AST(+) hastalarda %75'lik dilimde kalsiyum atılım değeri daha yüksek saptandı. Hastalıklı ve sağlıklı kontrollerden seri istenen 24 saatlik idrardaki fosfor atılımlarının ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. Seri idrarlarda saptanan pH değerlerinin ortancaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. İdrarda seri ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>Seri-Ca24</b> (*)(**)	169,7 (96,2- 235,7)	142,75 (94,50- 193,25)	171,8 (91,0- 203,8)	0,62	195,15± 93,27	159,41± 96,08	0,21	178,75 (133,76- 253,64)	147 (90,87- 205,43)	0,15
<b>Seri-P24</b> (*)(**)	816,2 (635,2- 984,0)	773,37 (609,00- 903,0)	698,3 (515,6- 1284,6)	0,82	853,41± 183,43	772,15± 246,14	0,24	853,4± 183,43	807,96± 353,72	0,63
<b>Seri-pH</b> (* )	5,4 (5,1- 6,0)	5,50 (5,25- 6,13)	5,3 (5,2- 5,6)	0,83	5,25 (5,13- 6,09)	5,5 (5,25-6,03)	0,48	5,25 (5,13- 6,09)	5,5 (5,25- 5,88)	0,51

(\* )Ortanca (%25-%75) (\*\*) Ortalama±Standart sapma

#### 4.10. İdrar Örneklerinde Risk Faktörlerinin Seri Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırmaları

Aylık periodlarla tekrarlanan ölçümlerde idrar parametreleri açısından aylar arasındaki değerler benzerdi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İdrar seri ölçüm sonuçlarının kontrol grubu içinde karşılaştırılmaları

	0.ay	1.ay	2.ay	3.ay	p
Kont Ca-24 (*)	139,0 (78,50-209,5)	134,0 (91,0-228,5)	158,0 (97,0-294,5)	172,0 (76,0-238,0)	0,60
Kont P0_24 (*)	638,5 (489,5-821,0)	699,0 (539,5-1004,0)	612,5 (401,5-1496,5)	790,0 (535,5-1238,5)	0,33
Kont-pH (*)	5,5 (5,0-5,5)	5,5 (5,0-6,2)	5,5 (5,0-5,5)	5,2 (5,0-5,5)	0,66
AST(+)-Ca-24(**)	168,70±90,11	182,21±117,44	180,34±117,99	177,19±99,67	0,81
AST(+)-P0_24(**)	852,8±356,3	791,3±267,7	774,3±323,2	817,0±264,7	0,61
AST(+)-pH	5,5 (5,0-6,5)	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5,0-6,0)	0,51
AST(-)-Ca-24(*)	124,5 (72,0-183,0)	121,0 (95,0-194,0)	130,0 (89,0-183,0)	147,0 (75,0-196,0)	0,90
AST(-)-P0_24(*)	802,0 (529,0-1210,0)	653,5 (540,0-813,0)	698,5 (493,0-916,0)	709,5 (561,0-975,0)	0,09
AST(-)-pH(*)	5,5 (5,5-6,5)	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5,0-5,5)	5,5 (5,0-6,5)	<u>0,007<sup>a</sup></u>
ASAT(+)-Ca-24(*)	199,4±95,2	190,8±127,0	199,4±111,4	190,9±100,7	0,96
ASAT(+)-P0_24(*)	985,4±354,2	736,4±241,4	862,4±317,0	829,3±212,9	0,07
ASAT(+)-pH(*)	5,6±0,71	5,7±0,77	5,4±0,62	5,6±0,81	0,15
ASAT(-)-Ca-24(*)	126 (78-192,7)	152 (90,25-202)	132 (80,7-190,7)	148 (74,7-225,5)	0,23
ASAT(-)-P0_24(*)	774 (525,2-1169,5)	708 (561,7-867,5)	687 (480,7-935)	750 (570-981,7)	0,23
ASAT(-)-pH(**)	5,6 (5,3-6,1)	5,5 (5,0-6,0)	5,5 (5-5,5)	5,5 (5,0-6,0)	0,04
AT(-)-Ca-24(*)	132 (78-195)	139 (90,2-207)	132 (87,5-211)	154 (74,7-226-2)	0,14
AT(-)-P0_24(*)	664 (509,7-974,5)	708 (551-945,2)	681 (441,5-1050,5)	752 (570-1017)	0,16
AT(-)-pH(*)	5,5 (5-6)	5,5 (5-6,9)	5,5 (5-5,5)	5,5 (5-6)	0,29

(\*)Ortanca (%25-%75) (\*\*) Ortalama±Standart sapma <sup>a</sup>p<0,007 2.ayla 0. ay arası



#### 4.11. Grupların Kemik Mineral Dansitometrilerinin Karşılaştırılması

Lomber vertebra, el bileği, femur boynundan çekilen kemik mineral dansitometri sonuçlarına göre T skoru -2,5 altındaki değerler osteoporoz, T skoru (-1)-(-2,5) arası değerler osteopeni, T skoru-1 üzerindeki değerler ise normal kabul edilerek yapılan karşılaştırmalarında renal taşılı gruplarda anlamlı bir p değeri olmamasına rağmen osteoporozlu hasta sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Gruplar Arası Kemik Mineral Dansitometri Sonuçlarının Osteoporoz ve Osteopeni Varlığına Göre Karşılaştırmaları

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT. (n=20)	p	ASAT (+) (n=15)	ASAT (-) (n=45)	p	AT (+) (n=15)	AT (-) (n=65)	p
<b>Lomber</b>										
<b>Osteoporoz</b>	7 (%23,3)	5 (%16,7)	4 (%20)	0,79	4 (%33,3)	8 (%17)	0,75	4 (%33,3)	12 (18,4)	0,76
<b>Osteopeni</b>	12 (%40)	9 (%30)	7 (%35)		5 (%23,8)	16 (%35)		5 (%23,8)	23 (35,3)	
<b>Normal</b>	11 (%36,7)	16 (%53,3)	9 (%45)		6 (%22,2)	21 (%46,6)		6 (%22,2)	30 (46,1)	
<b>Femur</b>										
<b>Osteoporoz</b>	3 (%10)	3 (%10)	1 (%5)	0,40	1 (%16,7)	5 (%11,1)	0,32	1 (%16,7)	6 (%9)	0,62
<b>Osteopeni</b>	12 (%40)	16 (%53,3)	6 (%30)		5 (%17,9)	23 (%51,1)		5 (%17,9)	29 (%44,6)	
<b>Normal</b>	15 (%50)	11 (%36,7)	13 (%65)		9 (%34,6)	17 (%37,7)		9 (%34,6)	30 (%46,1)	
<b>El-bileği</b>										
<b>Osteoporoz</b>	9 (%30)	8 (%26,7)	3 (%15)	0,60	3 (%17,6)	14 (%31,1)	0,25	3 (%17,6)	17 (%26,1)	0,22
<b>Osteopeni</b>	14 (%46,7)	15 (%50)	9 (%45)		10 (%34,5)	19 (%42,2)		10 (%34,5)	28 (%43)	
<b>Normal</b>	7 (%23,7)	7 (%23,3)	8 (%40)		2 (%14,3)	12 (%26,6)		2 (%14,3)	20 (%30)	

Çalışma katılımcılara lomber, femur ve el bileği bölgelerinden yapılan kemik mineral dansitometri sonuçlarının karşılaştırılmalarında gruplar arası sonuçlar benzer olarak tespit edildi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Çalışma gruplarının kemik mineral dansitometri değerlerinin karşılaştırılması

	AST(+) (n=30)	AST(-) (n=30)	KONT (n=20)	p	ASAT(+) (n=15)	ASAT(-) (n=45)	p	AT(+) (n=15)	AT(-) (n=65)	p
<b>Lomber</b>	-1,12± 1,65	1,02± 1,36	1,17± 1,31	0,93	-1,30± 1,49	-0,99± 1,51	0,48	-1,30± 1,49	-1,04± 1,44	0,53
<b>Femur</b>	-1,05± 1,13	-1,35± 0,94	-0,73± 1,04	0,11	-0,81± 0,82	-1,33± 1,08	0,09	-0,81± 0,82	-1,14± 1,09	0,27
<b>El-bileği</b>	-1,67± 1,10	-1,62± 1,18	-1,35± 1,18	0,60	-1,76± 0,91	-1,61± 1,20	0,66	-1,76± 0,91	-1,53± 1,19	0,49

(\*)Ortalama±Standart sapma

## 5.TARTIŞMA

Ankilozan spondilit aksiyel iskelet, entezis bölgeleri ve periferik eklemleri etkileyen, etyolojisi bilinmeyen ve HLA-B27 ile güçlü bir genetik ilişkisi olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında üveit, kardiyak, pulmoner ve renal hastalık gibi ekstraartiküler bulgular da görülebilir (1-8).

Herhangi bir kişinin hayatı boyunca böbrek taşı hastalığına yakalanma oranının %6-12 oranında olduğu bildirilmiştir (80). Yayınlanan az sayıdaki çalışmada, ankilozan spondilitli hastalarda böbrek taşı prevalansının artmış olduğu bulunmuştur (98-100). Bizim merkezimizde yapılan bir çalışmada AS'li hastaların %25'inde renal taşın varlığı gösterilmiştir (4). Ayrıca spondiloartropatilerin de bir hastalık grubu olarak nefrolithiasis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5). Diğer taraftan Ito ve ekibi, RA ve diğer inflamatuvar artritlerde de ankilozan spondilitli ve spondiloartritli hastalara benzer şekilde ürolithiasis insidansında artış olduğunu göstermişlerdir (8). İnflamatuvar hastalıklarda renal taş sıklığının artmış olması taş patogenezinin immunolojik mekanizmaların da katkı sağladığının göstergesi olabilir.

Ankilozan spondilitli hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder (AA tipi) amiloidoz, NSAİİ kullanımına bağlı nefropati, glomerulonefrit ve ürolithiasistir. IgA nefropatisi de iyi tanımlanmış bir patolojidir. Ankilozan Spondilitte renal tutulumun tam olarak prevalansı bilinmemesine rağmen mikroskopik hematüri, mikroskopik proteinüri de dahil olmak üzere tüm renal patolojiler düşünüldüğünde sıklığın %10-30 civarında olduğu düşünülmektedir (98-100).

Ankilozan Spondilitte ürolithiasisin tam mekanizması bilinmemektedir. Etiyolojide hiperkalsiüri, TNF $\alpha$ , IL6, IL17 gibi sitokinler, kalsiyum metabolizması bozuklukları, immobilizasyon, kortikosteroid ve NSAİİ kullanımı ve ANKH mutasyonu gibi genetik mutasyonlar suçlanmaktadır (7,50-52,98-100).

Bu çalışmada, daha önce merkezimizde metabolik değişikliklerin araştırıldığı kesitsel bir çalışmanın (4) tamamlanmasından sonra seri incelemelerin yapılarak ankilozan spondilitte artmış böbrek taşı prevalansının nedenlerinin aydınlatılması hedeflenmiştir. Daha önce taşın sebep olabilecek etyolojik faktörlerin kan ve idrarda ölçümlerinin değerlendirildiği başka kesitsel çalışmalar da vardır (4-8). Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak yanıtı aranan soru, böbrek taşı oluşumunda rol oynadığı ileri sürülen metabolik değişikliklerin, belli aralıklarla ölçümünün, kesitsel değerlendirmeye göre daha iyi sonuç verip veremeyeceğidir. Araştırmamızdaki birincil amacımız, AS'li hastalarda böbrek taşı oluşumunda kan ve idrar biyokimyasal değişkenlerinin rolünün araştırılması, ikincil amacımız ise belirli aralıklarla yapılan seri analizlerin gerekliliğinin test edilmesidir.

Çalışmaya aldığımız renal taş öyküsü olan ve olmayan AS'li hastaların yanı sıra kontrol grubunun verileri elde edildikten sonraki yapılan analizlerde bu grupların arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmadığı görüldü. Hastaların yaklaşık 2/3'ü erkek ve ortalama 40 yaş civarındaki erkeklerden oluşuyordu. Bilindiği gibi AS daha çok erkeklerde ve genç erişkin yaşta başlayan bir hastalıktır (1-3) ve bizim çalışma grubumuz da daha çok bu özellikleri yansıtan genç erişkin erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastalığın sinsi bir bel ağrısıyla başlaması, tam bir radyografik hasar için oldukça uzun zaman geçmesi, tanı kriterleri için objektif bir laboratuvar testinin olmaması gibi nedenlerle hastalığın süresi net değerlendirilemese de bu çalışmadaki hastalık süresi, hastalardan alınan ilk inflamatuvar bel ağrısının başlama süresine göre belirlendi. Gruplar arasında hastalık süresi sonuçları incelendiğinde AST(+) grupta (-) gruba göre daha uzun hastalık süresi olduğu görüldü (12,5 yıla karşılık 11,5 yıl), aktif taşı olan yeni bir grup analizinde ise hastalık süreleri arasındaki farkın daha çok arttığı görüldü (15 yıla karşılık 12 yıl). Benzer şekilde Fallahi ve ekibi (99) ürolithiasisli, Lee ve ekibi (100) ise proteinürili ve hematürili AS'li hastalarda yaptığı çalışmalarda da renal anormallikleri olan hastaların daha uzun bir hastalık süresine sahip olduğunu tespit etmişlerdi. İlginç olarak Fallahi ve ekibi AS ve ürolithiasis ilişkisini daha çok erkek cinsiyetle ilişkisi olabileceği fikrini ortaya atmıştır

(99). Bu çalışmalar birleştirildiğinde, AS'li hastalarda hastalık süresi uzadıkça renal sorunların da ortaya çıkma riskinin arttığı söylenebilir. Bu ilişkinin özellikle erkek cinsiyetle ilişkisinin belirgin olup olmadığı ayrı bir çalışma konusudur. Daha önceki çalışmalarda gösterdiğimiz (4,16) AS'de hastalık ciddiyeti, süresi ve fonksiyonel kayıpla renal taş ilişkisi bu düşünceye katkı sağlamaktadır. Toplanan bu veriler, günümüzde AS için en etkili ve güncel tedavi olan başta anti TNF- $\alpha$ 'lar olmak üzere anti inflamatuvar tedavilerin renal taşta gerilemeye neden olup olmayacağını araştırma konusu haline getirmektedir.

Birinci derece akrabalarda, aile fertlerinde renal taşı olan kişilerde böbrek taşı oluşma olasılığı daha yüksektir. Otozomal resesiv ve otozomal dominant olabilen sistin taşları çocukluk ve adolesan çağında daha sık görülmesine rağmen erişkinde rastlanılan böbrek taşlarının sadece küçük bir kesimini oluşturmaktadır (92). Hiperürikozüri, hiperürisemi, gut, böbrek yetersizliği, ve böbrek taşı oluşumunda da birçok monogenik mutasyonlar tanımlanmıştır fakat genetik yatkınlık çalışmaları tam bir sonuca varamamıştır (81,88,101-103). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların genetik yatkınlık durumlarını değerlendirmek için hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ailesinde taş öyküleri olup olmadığını incelediğimizde, renal taş öyküsü olan hastalıklı grubun %40'ında, taşı olmayan AS'li hastaların %20'sinde ailede böbrek taşı öyküsü tespit edilirken sağlıklı kontrollerin hiçbirinde aile öyküsü tespit edilmedi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,04$ ). Aktif taşı grubu incelediğimizde de aktif taşı olmayan gruba göre daha fazla aile öyküsü olduğunu tespit ettik. Ortaya çıkan bu farklılık açıkça bir genetik yatkınlığı göstermektedir. Böbrek taşı açısından bu genetik yatkınlık tek başına değerlendirilemez çünkü bu kişilerin ailelerinde aynı zamanda romatolojik hastalıklara karşı da bir eğilim olabilir. Çalışma kapsamımızda olmadığı için bu kişilerin yakın akrabalarını değerlendirmedik. Renal taşı olan yakın akrabalarda aynı zamanda başka romatolojik patolojiler de ortaya çıkabileceği düşüncesiyle ve renal taşın inflamatuvar hastalıklar ve genetik özelliklerini daha iyi kavrayabilmek amacıyla başka bir çalışma yapılabileceği düşünüldü. Ayrıca aile öyküsünün önemi ve ankilozan

spondilitin de dahil olduğu inflamatuvar hastalıklarda ailesel birikim düşünöldüğünde, aynı aileye mensup kişiler genellikle benzer çevrede yaşadıkları için çevresel etkenlerin de benzer sorunlar üzerinde rolü olabileceği düşünölebilir.

Hastalıklı gruplara ekstraartiküler tutulumlar açısından baktığımızda renal taşı olanların ve olmayanların periferik artrit açısından benzer olduğunu fakat üveit sıklığının taşı gruplarda artmış olduğu göröldü. Lui ve ekibi (98) çalışmasında üveit sıklığının benzer olduğu hatta üveitin taşsız grupta daha sık göröldüğünü bildirmiştir. Her iki çalışmada da bu farklılık istatistiki anlamlılığa ulaşmadığı için ekstraartiküler tutulumların renal tutulum açısından belirleyiciliklerinin düşük olduğu söylenebilir.

Çalışmada elde edilen BASDAI ve BASFI sonuçlarına göre hastaların AS açısından remisyonda olduğu göröldü. Hastaların remisyonda olması, geleneksel (NSAİİ, sülfasalazin) tedavilerin yanında hastaların yaklaşık %40'ında kullanılan anti TNF- $\alpha$  tedavilerin sağladığı olumluluk olarak değerlendirildi. Her iki hastalık grubu da benzer oranda anti-TNF $\alpha$  tedavisi kullanıyordu. Bu tedavi yönteminin, geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak seçenek olarak kullanıldığı düşünöürse, renal taşı grubunda hastalığın daha erken dönemlerinde anti-TNF $\alpha$ 'ya geçilip geçilmediği de ayrı bir araştırma konusudur. Bunun yanında taşı grubun spinal mobilite ölçümlerinin daha kısıtlı olması daha agresif bir hastalığın göstergesi olabilir.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar AS tedavisinde köşe taşı kabul edildiği için genel olarak böbrek hastalıkları etyolojisine baktığımızda ilk akla gelmesi gereken nedenlerdendir. Ankilozan spondilitli hastalarda NSAİİ nefropatisi genelde daha yaşlı hastalarda ve yoğun ilaç kullanımı sonrası gelişmekte ve ilacın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlü olmaktadır (50-52). Renal taş NSAİİ kullanımı açısından araştırıldığında ise çalışma grubumuzdaki iki hastalık grubu arasında NSAİİ ilaç kullanım süresi açısından bakıldığında renal taşı olmayan AS'li grupta ortanca değer 4.5 yıl, 75 persentil değerini 7.5 yıl renal taşı grupta ise ortanca 5.5 yıl ve 75 persentil 13.5 yıldır. Göröldüğü üzere taşı grupların daha uzun süre NSAİİ

ihtiyacı vardı. Bu veriler renal taş etyolojisinde hem NSAİİ kullanımının, hem de uzun süre NSAİİ kullanıma ihtiyaç gösteren ciddi hastalık aktivitesinin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürebilir.

Böbrek taşı oluşumunun özellikle kalsiyum metabolizma değişikliklerinden etkilendiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ankilozan spondilitli hastalarda görülen renal taşların çoğunun kalsiyum temelli olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum taşlarının yaklaşık %80'i kalsiyum okzalat taşlarından oluştuğu ileri sürülmektedir. Kalsiyum taşlarının patofizyolojik mekanizmaları oldukça komplekstir. Burada rolü olan mekanizmalara toplam idrar volümünde azalma, hiperkalsiüri, hiperürükozüri, hipositratüri, hiperokzalıri ve idrar pH anormallikleri dahildir (82-85). Çalışma gruplarımızda kan kalsiyum değerleri incelendiğinde taşlı grupta, taşsız gruba göre bir yükseklik tespit edildi. Hatta bu durum ilk ve son alınan ölçümlerde istatistiki anlamlığa da ulaştı. Taşlı grupta kan kalsiyumunun yüksek saptanması eğilimine karşılık, kan fosfor değerlerinde de hafif bir düşüklük eğilimi mevcuttu. Kan PTH değerleri de kan Ca, P değerleriyle uyumlu biçimde taşsız gruba göre hafif olarak artmıştı. Bu sonuçlar bazı ölçümlerde istatistiki farklılığa da ulaştı. Kan Mg değerlerinde ise bir farklılığa ulaşılmadı. Renal taş oluşumunda kan PTH, Ca ve fosforla ilişkili değişiklikler tespit edilmesine karşılık AS'li hastalarda bu metabolik değişikliklerin tespiti, klinik olarak renal taş öngörmede büyük paya sahip gibi görünmemektedir.

Hiperkalsiüri, kalsiyum böbrek taşlarında en sık rastlanılan anormalliklerdir. Renal taş olan hastaların %30-60'ında saptanır. Hiperkalsiürinin değişik mekanizmaları vardır bunlar intestinal kalsiyum emilimdeki artış, renal kalsiyum reabsorbsiyonunda azalma ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunda artışla ilişkilidir. (83-85). Bizim çalışmamızda taşlı gruplardaki her ölçümde, taşsız gruba göre daha fazla kalsiyum atılımı tespit edildi. Günlük kalsiyum atılımı yanında fosfor atılımı da taşlı gruplarda daha fazlaydı. Bazı dönemlerde hiperkalsiürik olan hastaların bazı dönemlerde olmaması nedeniyle, AS'li hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımının seri ölçümlerinin taş oluşumunu öngörmede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Kalsiyum taşlı hastaların %10'unda ise hiperürikozüri görülmektedir. Diğer metabolik hastalıklarla birlikteliğinde ise %40'a kadar ulaşmaktadır. Hiperürikozürinin mekanizması yüksek pürinli diyetle bağlantılıdır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise endojen ürik asit yapımında artış vardır (87,89). Biz bu çalışmada kan ya da idrarda ürik asit seviyesi ile ürik asit atılımı çalışması yapmadık fakat önceki çalışmamızda bu değerlerde farklılık oluşturacak bir sonuca varamamıştık.

Sitrat kalsiyum taşı oluşumunun endojen inhibitörüdür ve idrarda sitrat atılımının azalması yani hipositratüri kalsiyum taşlı hastaların %20-60'ında saptanmaktadır. Hipositratüri sıklıkla metabolik asidoz veya proksimal renal tubuluslardan sitrat reabsorpsiyonunun artışı ile birlikte bulunmaktadır (83,86). İdrarda okzalat ve kalsiyum atılımı idrarda kalsiyum okzalat süpersatürasyonunun oluşumunda eşit önemdedir. Kalsiyum taşı oluşumlarında %10-50 oranında hiperokzalüri tespit edilmektedir. Hiperokzalüri doğuştan metabolizma kusurlarına, diyetle fazla alım ve intestinal okzalat absorpsiyonunda artışla ilişkili olabilir. Kronik diyare, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, intestinal rezeksiyonlar enterik hiperokzalüriye neden olabilir. Enterik hiperokzalüride emilemeyen safra asitleri ve yağ asitleri intestinal okzalat yoğunluğunun artmasına neden olarak idrarda okzalat atılımının artışına neden olur. Hiperokzalüriye ek olarak idrar volümünün düşüklüğü, hipositratüri, hipomagnezüri asidik idrar yapısı taş oluşumuna katkıda bulunur (88). Çalışmamızın hipotez aşamasında idrarda okzalat, sitrat ve pirofosfat atılımının ölçülmesi ve bu ölçümlerin aylık periyotlarla tekrarlanması planlanmıştır fakat bu ölçümlerde kullanılacak biyokimyasal kitlerin henüz güvenilirlik testleri tamamlanmadığı için diğer metabolik parametrelerin ölçümleriyle çalışma sonlandırıldı. Hastaların idrar örnekleri Biyokimya Anabilim Dalı'nda saklanmakta olup kitlerin güvenilirlik testlerinin tamamlanmasından sonra çalışması planlanmaktadır.

Ankilozan spondilitli hastalarda IgA içeren immun kompleksler ve IgA nefropatisi görülebilmektedir. Lee ve ekibi AS'li hastalarda IgA seviyelerinin, renal hastalıkları öngörmede kullanılabileceğini önermişlerdir (100). Bizim



verilerimize baktığımızda, taş öyküsü olan hastalarda, taşsız grupla kıyasla IgA seviyelerinin hep yüksek seyrettiği görüldü. Önemli bir gözlem olarak çalışmada, aktif taşı olmayan fakat taş öyküsü olan grubu, taşsız gruba eklediğimizde IgA seviyeleri arasındaki farkın kalkması, aktif taş hastalığı olmasa bile taş düşürme öyküsü olan AS'li hastaların devamlı bir IgA yüksekliğine sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu veriler renal hastalıkları öngörmede IgA değerinin kullanımını desteklemektedir.

İdrarın asidik olması ( $pH \leq 5.5$ ) ya da çok alkalik olması ( $pH \geq 6.7$ ) kalsiyum taşlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır (88,89). Bizim çalışmamızda seri bakılan idrar pH değerlerinde gruplar arasında anlamlılık yaratan sonuçlar elde edilmedi. Tüm çalışma katılımcılarının ölçülen idrar pH değerleri normal sınırlar içinde saptandığı için idrar pH değerinin renal hastalığın durumunun takibi açısından katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

AS'de hem erken hem de geç dönem hastalıkta osteoporoz riski artmıştır (53,54). Çalışma hastalarımıza üç anatomik bölgeden (lomber, femur, el bileği) çekilen kemik mineral dansitometri sonuçlarına göre taşlı gruplarla taşsız gruplar arasında osteoporoz, osteopeni ya da normal değerler açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık tespit edilmemekle birlikte hastalıklı grupların T değerlerinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu görüldü. Bu verilere göre AS'li hastalar sağlıklı kontrollere göre daha düşük kemik yoğunluğuna olmakla birlikte osteoporoz açısından hastalıklı gruplar arasında fark görünmemektedir.

Çalışmada ilk analizleri yapılan AST(+) ve AST(-) gruplardan sonra aktif taşın olup olmamasına göre planlanan 2 yeni analiz kümelerinde de metabolik değişkenler açısından (ASAT(+)-ASAT(-); AT(+)-AT(-)) birbirine benzer sonuçlar elde edildi.

Bu çalışmada bazı sınırlılıklar vardır bunlardan birincisi olgu sayısının azlığıdır. Daha çok olguyla yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç var gibi gözükmemektedir. İkincisi ise idrarda pirofosfat bakamamış olmamızdır. İdrarda pirofosfat ölçümü için testler henüz geliştirilme aşamasındadır.

Sonuç olarak, ankilozan spondilitli hastalarda, b6brek taşını 6ng6rmede, hastalığın s6uresi, aile 6yk6s6n6n varlığı, spinal mobilite 6l6ç6mlerinin kısıtlılığı, uzun s6ure NSAİİ kullanımı ihtiyacının olması, y6ksek kan IgA d6zeyleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımlarının y6ksek olması yol g6sterici olabilir. Tekrarlayan seri 6l6ç6mler 6zellikle 24 saatlik idrarda Ca ve P 6l6ç6m6nde faydalı olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda 30 ankilozan spondilitli ve renal taşla sahip hasta, 30 ankilozan spondilit ve renal taşı olmayan hasta ve 20 sağlıklı kontrol hastası olmak üzere üç çalışma grubu klinik ve laboratuvar özelliklerine göre değerlendirildi. Daha sonra aktif taşı olan hastalıklı grup (n=15) aktif taşı olmayan hastalıklı grup (n=45) ve aktif taşı olmayan çalışma grubuyla (n=65) karşılaştırıldı.

2-Her 3 grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında sonuçlar benzerdi. Aktif taşı olan grupla olmayan grup arasındaki sonuçlar da benzer olarak bulundu.

3-Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ailesinde taş öyküleri olup olmadığı incelendiğinde renal taş birlikteliği olan hastalıklı grupta daha fazla aile öyküsü vardı.

4- Renal taşlı ankilozan spondilitli grupta NSAİİ kullanım süresinin daha uzun ve spinal mobilite ölçümlerinin daha kısıtlı olduğu saptandı.

5-İki hastalıklı grup anti-TNF $\alpha$  kullanma oranı ve değişik anti-TNF $\alpha$  tiplerinin kullanma oranları karşılaştırılmaları benzerdi.

6-Taşlı grupta kan kalsiyum değerleri daha yüksek, fosfor değerleri daha düşük olmaya eğilimliydi.

7-Renal taşlı AS'li hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımlarının daha yüksek olduğu görüldü.

8-İdrar pH değerlerinde fark saptanmadı.

9-Tüm ölçümlerde ve tüm gruplarda kan paratiroid hormon değerleri incelendiğinde gruplar arasında fark saptanmadı

10- Çalışma hastaları ve sağlıklı gönüllülerde çalışılan seri kan magnezyum değerleri incelendiğinde anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

11-Tüm ölçümlerde kan İmmunglobulin A seviyelerinde taşlı gruptan kaynaklanan anlamlı bir yükseklik saptandı

12-Kemik mineral dansitometri sonuçları hastalıklı gruplarda fark yaratmadı fakat sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olarak saptandı.

13- Ankilozan spondilitli hastalarda, b6brek taşını 6ng6rmede, hastalığın s6resi, aile 6yk6s6n6n varlığı, spinal mobilite 6l66mlerinin kısıtlılığı, uzun s6re NSAİİ kullanımı ihtiyacının olması, y6ksek kan IgA d6zeyleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımlarının y6ksek olması yol g6sterici olabilir. Tekrarlayan seri 6l66mler 6zellikle 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor 6l66m6nde faydalı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Rudwaleit M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: Rheumatology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH Eds. Elsevier Mosby. 5th ed. 2011. p.1123-1127.
2. Van Der Linden S, Van Der Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis In: Textbook of Kelley's Textbook of Rheumatology. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB. Eds. WB Saunders, Philadelphia. 7th ed. 2005. p.1125-1141.
3. Gorman JD, Imboden JB. Ankylosing Spondylitis and the Arthritis of Inflammatory Bowel Disease. In: Current Diagnosis & Treatment Rheumatology. Imboden J, Hellman D, Stone J. Eds. McGrawHill. 2nd ed. 2007. p.175-182
4. Korkmaz C, Ozcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:389-92.
5. 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: 542-6.
6. Korkmaz C, Sayer JA. ANKH and renal stone formation in ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2012;39: 1756.
7. İncel NA, Gökoğlu F, Nacir B, İncel N. Bone and stone in ankylosing spondylitis: osteoporosis and urolithiasis. Clin Rheumatol. 2006;25: 667-70.
8. Ito S, Nozawa S, Ishikawa H, Tohyama C, Nakazono K, Murasawa A, et al. Renal stones in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997;24: 2123-8.
9. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. Med Hist 1980;24: 60-69.
10. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HLA antigen W27, with ankylosing spondylitis. N Eng J Med 1973;288:704-706.

11. Atagündüz P. Spondiloartritler. Romatoloji Vaka Derlemeleri-II. Onat AM. edit. RAED. 2012. s. 47-50.
12. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57: 85-9.
13. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34: 1218-27.
14. 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.
15. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52: 1000-1008.
16. 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: 557-62.
17. 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.
18. Akar S, Aydın SZ. Ankilozan Spondilit. Romatoloji Vaka Derlemeleri- III. Kısacık B. edit. trd. 2013. s. 40-44.
19. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61.
20. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10: 292-8.
21. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24: 663-76.
22. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998;316:234-8.

23. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63: 535-43.
24. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. *Spine* 1987;12: 264-8.
25. Reisbord LS, Greenland S. Factors associated with self-reported back-pain prevalence: a population-based study. *J Chronic Dis.* 1985;38: 691-702.
26. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 659-63.
27. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237:2613-4.
28. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 569-78.
29. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: areal patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 784-8.
30. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2007;66: 633-8.
31. O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, Tse SM, Laxer RM, Inman RD. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 1407-12.
32. Solak O, Fidan F, DüNDAR U, TüREL A, Ayciçek A, Kavuncu V, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48: 433-5.

33. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13: 255-64.
34. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61: 905-10.
35. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998 3;352:1137-40.
36. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67: 955-9.
37. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1989;16: 792-6
38. Linder R, Hoffmann A, Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *J Rheumatol.* 2004;31: 2226-9.
39. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20: 487-505.
40. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4: 525-32.
41. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37: 23-31.
42. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M J. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *Rheumatol.* 1991;18: 1542-51.
43. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnahan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1993;71: 1337-40.
44. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997;126:621-9.



45. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2002;21: 129-34.
46. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33: 2167-72.
47. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis: correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1997;36: 677-82.
48. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol.* 2004;23: 123-8.
49. Souza AS Jr, Müller NL, Marchiori E, Soares-Souza LV, de Souza Rocha M. Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *J Thorac Imaging.* 2004;19: 259-63.
50. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1997;26: 19-23.
51. Nabokov AV, Shabunin MA, Smirnov AV. Renal involvement in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nephrol Dial Trans.* 1996;11: 1172-5.
52. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17: 524-30.
53. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001;12: 605-9.
54. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone

- density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2003;14: 995-1000.
- 55.Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, et al: Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1309-1314.
- 56.Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al: Employment, work disability and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 353-358.
- 57.Ward MM: Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 223-231.
- 58.Davis and Gladman: Editorial. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol* 2007;34: 666-670.
- 59.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. *Rheumatol.* 1994;21: 2286-91.
- 60.Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21: 2281-5.
- 61.Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al.'ASsessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65: 442-52.
- 62.Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, Et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* 1993;6: 117-25.

63. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Brinn EL, Sattler LP. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis. A comparison with phenylbutazone. *Am J Med.* 1986 24;80: 120-6.
64. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J Rheumatol.* 1996;23: 1200-6
65. Khan MA. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1987;14: 118-23.
66. Saxena RP, Saxena U. A comparative trial of ketoprofen and ibuprofen in patients with rheumatic disease. *Curr Med Res Opin.* 1978;5: 484-8.
67. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:iii40-50.
68. Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, Mosher D, Sutton E. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study. *J Rheumatol.* 2000;27: 719-22.
69. Altan L, Bingöl U, Karakoç Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30: 255-9.
70. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 1761-4.
71. Rudwaleit M, Sieper J. Infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5: 1095-109.
72. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R439-44.

- 73.Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 1667-75.
- 74.Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 1305-10.
- 75.Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, Et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 678-81.
- 76.Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56: 4005-14.
- 77.Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2013(Epub)
- 78.Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62: 817-24.
- 79.Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65: 316-20.
- 80.Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update *Kidney Int.* 2006;69: 760-4.

81. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2009;75: 585-95.
82. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Shao Y, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;67: 576-91.
83. Pak CY. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis.* 1991;18: 624-37.
84. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28: 120-32.
85. Coe FL, Bushinsky DA. Pathophysiology of hypercalciuria. *Am J Physiol* 1984;247:F1-13.
86. Pak CY. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab.* 1994;20: 371-7.
87. Preminger GM. Renal calculi: pathogenesis, diagnosis, and medical therapy. *Semin Nephrol.* 1992;12: 200-16.
88. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: Pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97: 1847-60.
89. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6: 2083-92.
90. Ljunghall S, Danielson BG, Fellström B, Holmgren K, Johansson G, Wikström B. Family history of renal stones in recurrent stone patients. *Br J Urol.* 1985;57: 370-4.
91. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002;62: 971-9.
92. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6: 424-34.
93. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19: 488-98.

94. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993 25;328:833-8.
95. Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Prospective comparison of nonenhanced helical computerized tomography and Doppler ultrasonography for the diagnosis of renal colic. *J Urol.* 2001;165:1082-4.
96. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996;155:839-43.
97. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002 10; 346: 77-84.
98. 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.
99. 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.
100. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker. *Rheumatol Int.* 2013;33: 1689-92.
101. Stahl EA, Raychaudhuri S. Rheumatoid arthritis. Evidence for genetic component to disease severity in RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 31;8: 312-3.
102. Hajalilou M, Noshad H, Khabbazi AR, Kolahi S, Azari MH, Abbasneghad M. Familial rheumatoid arthritis in patients referred to rheumatology clinics of Tabriz, Iran. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15: 110-5.
103. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 72: 10-3.

