



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA
ÜROLİTİAZİS SIKLIĞININ İNCELENMESİ

Dr. Burcu ÖZALTUN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2018



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA
ÜROLİTİAZİS SIKLIĞININ İNCELENMESİ**

Dr. Burcu ÖZALTUN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Prof. Dr. Hasan ELDEN
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2018**

ONAY

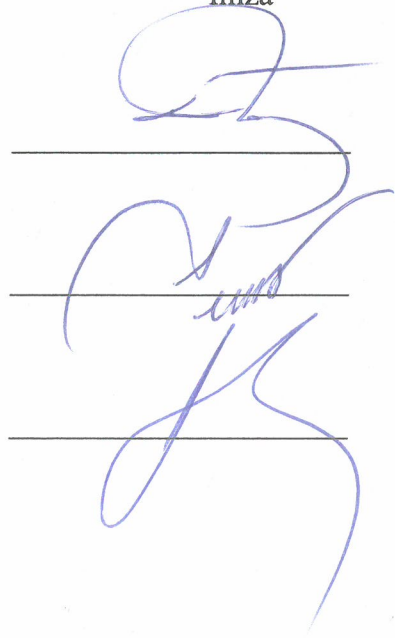
Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Hasan ELDEN

Prof. Dr. Sami HİZMETLİ

Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEVECİ

Three blue ink signatures are written on three horizontal lines. The top signature is a cursive 'H' for Hasan Elden. The middle signature is a cursive 'S' for Sami Hizmetli. The bottom signature is a cursive 'H' for Hülya Deveci.

Bu tez, 08/05/2018 tarih ve 2018/23 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekan V.



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetişmemde büyük katkılarının yanı sıra tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, tez danışmanım Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, eğitimim süresince değerli katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, uzmanlık eğitimimde ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Özlem ŞAHİN'e, akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Emrullah HAYTA'ya akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN'a, akademik destek ve katkılarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARADAĞ'a,

Tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan Romotoloji Uzmanı değerli abim Dr. Ahmet Kıvanç CENGİZ'e

Sabır ve ilgi ile desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziynet ÇINAR'a

İş hayatımda benden yardım ve desteklerini esirgemeyen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı araştırma görevlisi, hemşire, sekreter, tekniker ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve bana hep destek olan annem, babam, ablam ve kardeşime teşekkür ederim.

Burcu ÖZALTUN

ÖZET

Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Ürolitiazis Sıklığının İncelenmesi

Dr. Burcu ÖZALTUN, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D., Sivas, 2018

Ankilozan spondilit (AS) aksiyel iskeleti, entezis bölgelerini, bazen periferik eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. AS’de başta üveit olmak üzere daha az sıklıkla da kardiyak, pulmoner ve renal hastalık gibi ekstraartiküler bulgular görülebilir. AS’li hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİİ (Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ile antiromatizmal ilaç kullanımına bağlı nefropati ve glomerulonefrittir. AS’li hastalarda ürolitiazis riskini artıran çeşitli faktörler bilinmesine rağmen henüz ekstraartiküler tutulumlar arasında yer almamaktadır. Ayrıca AS’li hastalarda ürolitiazis sıklığını araştıran çalışmaların yeterli sayıda olmadığı görülmektedir. Bu sebeple biz bu çalışmada AS tanılı hastalarda ürolitiazis sıklığını ve ürolitiazis etyolojisinde yer alan olası diğer etkenleri incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya Ankilozan Spondilit Değerlendirme Çalışma Grubu (ASAS-2010) kriterlerine göre AS tanısı almış 160 hasta yapılan üriner sistem ultrasonografi (USG) sonucuna göre 28’i ürolitiazis saptanan grup ASU(+) ve 132’si ürolitiazis olmayan grup ASU(-) şeklinde 2’ye ayrıldı. Tüm olguların demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların beslenme tipi (kalsiyum tüketimi, günlük sıvı alım miktarı), yaşanılan yerin özellikleri; özgeçmişte diğer hastalıklar, daha önceden taş düşürme öyküsü, hematüri, dizüri, renal kolik öyküsü; soygeçmişinde AS tanılı akraba, böbrek taşı olan akraba; takip olduğu AS hastalığına yönelik tanı süresi, ilaç öyküsü, AS aksiyel ve periferik tutulum tipi, AS ekstraartiküler tutulumları, görüntüleme sonucu, çalışılmışsa insan lökosit antijeni B-27 (HLA-B27) genetik sonucuna yönelik bilgiler kaydedildi.

AS tanısı konulan hastalardan kan parametrelerinden ürik asit, kreatinin, alkalen fosfataz(ALP), kalsiyum, fosfor, magnezyum, immünglobulin A (IgA), parathormon (PTH), D vitamini, magnezyum istendi. İdrar incelemesinde tam idrar tetkiki (kimyasal analizde hemoglobin, lökosit, idrar pH değeri, idrar dansitesi mikroskopik analizde eritrosit, lökosit, kalsiyum oksalat monohidrat kristali,

kalsiyum oksalat dihidrat kristali, fosfat kristali, ürik asit kristali, yassı epitel) ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ile ürik asit miktarı değerlendirildi. Hastalık aktivitesi değerlendirmesinde kan örneklerinden serum reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), anket olarak Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAİ), hastalığı fonksiyon açısından değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon İndeksi (BASFI) kullanıldı.

Ülkemizde yapılmış ürolitiazis prevalans çalışmalarında ürolitiazis oranı %11.1'dir. Çalışmamızda 160 AS tanılı hastada % 17.5 oranında ürolitiazis tespit edilmiş olup normal popülasyona göre artmış sıklık bulunmuştur. Elde edilen bütün parametreler ASU(+) ve ASU(-) gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Üriner sistem taş öyküsü ASU(+) grupta ASU(-) gruba kıyasla anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Taş öyküsü dışında demografik veriler ve diğer sorgulamalar, kan parametreleri, idrar parametreleri ve anket değerlendirmelerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada AS tanılı hastalarda ürolitiazis sıklığı açısından yapılan incelemelerde normal popülasyona göre artmış sıklık tespit ettik. Taş öyküsü dışında ürolitiazis etyolojisinde yer alan diğer etkenlerin incelemesinde gruplar arası fark tespit edemedik. AS'li hastalarda ürolitiazis sıklığını tespit etmek amacıyla daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Ürolitiazis, Epidemiyoloji, Prevalans

ABSTRACT**Evaluation of Urolithiasis Frequency in Patients with Ankylosing Spondylitis****Dr. Burcu ÖZALTUN, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Cumhuriyet University, School of Medicine, Sivas, 2018**

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory rheumatoid disease which involves axial skeleton, entheses and peripheral joints in occasion. Extra-articular findings including uveitis and, less frequently, cardiac, pulmonary and renal disorder, may be seen in the AS. In patients with AS, renal involvement includes secondary amyloidosis (AA type), nephropathy related to NSAID plus anti-rheumatoid drug use and glomerulonephritis. Although several factors enhancing risk for urolithiasis in AS patients are well-known, urolithiasis is not considered as extra-articular involvement today. In addition, there is a paucity in studies investigating frequency of urolithiasis in patients with AS. Thus, we aimed to investigate frequency of urolithiasis and potential factors involved in the etiology of urolithiasis.

The study included 160 patients who were diagnosed as ankylosing spondylitis according to 2010 Criteria of Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group and underwent urinary system sonography. Twenty-eight patients with urolithiasis on sonography were classified as ASU(+) group and those without urolithiasis were classified as ASU(-) group. Demographic data were recorded in all patients. In addition, diet type (calcium intake, daily fluid intake), characteristics of residency, previous diseases, history of renal stone, hematuria, dysuria or renal colic, relatives with diagnosis of AS and urolithiasis, duration of AS, medication, type of involvement in AS (axial or peripheral), extra-articular involvement and result of HLA-B27 testing, if present, were also recorded.

In AS patients, uric acid, creatinine, alkaline phosphatase (ALP), calcium, phosphor, magnesium, immunoglobulin A (IgA), parathyroid hormone (PTH) and vitamin D were studied in blood samples. In addition, hemoglobin, leukocyte, urine pH and density were studied in urinalysis while erythrocyte, leukocyte, calcium oxalate monohydrate crystals, calcium oxalate dihydrate crystals, phosphate crystals,

uric acid crystals and epithelium were assessed in urine microscopy. The amounts of calcium and uric acid were assessed in 24-hours urine sample. Serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), the Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) were used to assess disease activity whereas the Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI) was used to assess functionality.

In prevalence studies from Turkey, urolithiasis prevalence was 11.1%. In our study, urolithiasis was detected in 17.5% of 160 AS patients, indicating higher frequency than normal population. All parameters were compared between ASU(+) and ASU(-) groups. History of urinary stone was significantly more common in ASU (+) group than ASU (-) group ($p < 0.05$). No significant difference was found in demographic data, blood parameters, urinary parameters and clinical assessment findings between groups ($p > 0.05$).

In conclusion, we found increased frequency of urolithiasis in AS patients when compared to general population. No significant difference was detected between groups regarding potential etiological factors other than history of urinary stone. Further studies with larger sample size are needed to determine urolithiasis frequency in patients with AS.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, Urolithiasis, Epidemiology, Prevalence

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ankilozan Spondilit.....	2
2.1.1. Tanım, Terminoloji, Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.3.1. HLA-B27	4
2.1.3.2. İnflamatuvar Sitokinler	5
2.1.3.3. İmmünopatoloji	5
2.1.3.4. Eklem Yeniden Yapılanması.....	6
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	6
2.1.5. Klinik Özellikleri.....	9
2.1.5.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı.....	9
2.1.5.2. Kalça ve Omuz Tutulumu	10
2.1.5.3. Periferal Artrit	10
2.1.5.4. Göğüs Duvarı ve Pulmoner Tutulum	11
2.1.5.5. Entezit.....	11

2.1.6. Ankilozan Spondilitte Ekstraartiküler Tutulum	11
2.1.6.1. Üveit	11
2.1.6.2. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulum	12
2.1.6.3. Kardiyak Tutulum	12
2.1.6.4. Osteoporoz	12
2.1.6.5. Nörolojik Tutulum.....	13
2.1.6.6. Yorgunluk ve Pskikososyal tutulum	13
2.1.6.7. Renal Tutulum.....	13
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	14
2.1.8. Prognoz.....	15
2.1.9. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite ve Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	15
2.1.10. Görüntüleme.....	16
2.1.11. Ayırıcı Tanı	17
2.1.12. Tedavi.....	17
2.1.12.1. Fizik tedavi	18
2.1.12.2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	18
2.1.12.3. Kortikosteroidler	19
2.1.12.4. Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	19
2.1.12.5. Biyolojik Ajanlar.....	19
2.1.12.6. Cerrahi Tedavi	20
2.2. Ürolitiazis	21
2.2.1. Genel Bilgiler	21
2.2.2. Ürolitiazis tanı	26
2.2.3. Ürolitiazis Tedavisi	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Gruplar	31
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	31
3.3. İstatistik Değerlendirmeler	32
4. BULGULAR	34
4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistiklerinin Değerlendirmesi ...	34
4.2. Çalışma Gruplarının Kan Örnekleri İstatistiklerinin Değerlendirmesi	39
4.3. Çalışma Gruplarının İdrar Örnekleri İstatistiklerinin Değerlendirmesi	41
4.4. Çalışma Gruplarının Hastalık Değerlendirme Ölçekleri İstatistik Sonuçları	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	70
ÖZGEÇMİŞ	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. HLA-B27 Patogenezdeki Rolü	4
--	---



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Geçmişte Kullanılan AS Tanı Kriterleri	7
Tablo 2.2. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri	8
Tablo 2.3. Periferik Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri	8
Tablo 2.4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanı Kriterleri	10
Tablo 2.5. Ankilozan Spondilit Hastalık Ölçekleri	16
Tablo 4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri.....	35
Tablo 4.2. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri.....	36
Tablo 4.3. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri.....	37
Tablo 4.4. Çalışma Gruplarının Taş Öyküsü Bulguları.....	38
Tablo 4.5. Çalışma Gruplarının Taş Öyküsü Bulguları.....	38
Tablo 4.6. Çalışma Gruplarının Hastalık Süre Bulguları	38
Tablo 4.7. Çalışma Gruplarının NSAİİ Kullanım Süre Bulguları.....	39
Tablo 4.8. Çalışma Gruplarının Kan Parametre Bulguları	40
Tablo 4.9. Çalışma Gruplarının İdrar Örnekleri Bulguları.....	41
Tablo 4.10. Çalışma Gruplarının TİT Bulguları.....	42
Tablo 4.11. Çalışma Gruplarının Hastalık Değerlendirme Ölçek Bulguları .	43
Tablo 4.12. Çalışma Gruplarının Hastalık Değerlendirme Ölçek Bulguları .	43

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ANKH	: İnorganik Pirofosfat Transport Geni
AR	: Aortik Rejürjitasyon
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Ankilozan Spondilit Değerlendirme Çalışma Grubu
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Hayat Kalite İndeksi
ASU(+)	: Ankilozan Spondilit ve Ürolitiazis Olan
ASU(-)	: Ankilozan Spondilit ve Ürolitiazis Olmayan
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi
BASFİ	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyon İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif Protein
CÜTF	: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
DİSH	: Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteozis
dk	: Dakika
dL	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitüs
DMARD	: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar
DÜSG	: Direkt Üriner Sistem Grafisi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESWL	: Şok Dalga Litotripsi
GİS	: Gastrointestinal Sistem

HAQ-S	: Spondiloartropati Sağlık Değerlendirme Anketi
HLA-B27	: İnsan Lökosit Antijeni-B27
HT	: Hipertansiyon
IgA	: İmmünglobulin A
IV	: İntravenöz
IVU	: İntravenöz Ürografi
Kg	: Kilogram
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
MOS-SF-36	: Medical Outcome Study Short Form-36
MR	: Manyetik Rezonans
ng	: Nanogram
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PsA	: Psöriyatik Artrit
Pg	: Pikogram
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoid Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
SpA	: Spondiloartropati
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSZ	: Sülfasalazin
Th 17	: T Helper Tip 17
TİT	: Tam İdrar Tetkiki

TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
U	: Ünite
μl	: Mikrolitre
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Görsel analog skalası



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) aksiyel iskeleti, entezis bölgelerini, bazen periferik eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1). AS prevalansı % 0,1 ve % 1,4 arasında olup erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür (2).

AS'de başta üveit olmak üzere daha az sıklıkla da kardiyak, pulmoner ve renal hastalık gibi ekstraartiküler bulgular görülebilir (3). AS'li hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİİ ile antiromatizmal ilaç kullanımına bağlı nefropati ve glomerulonefrittir (4–7). Metabolik sendrom komponentlerinin (diyabet, hipertansiyon, şişmanlık) taş hastalığı gelişiminde önemli faktörler olduğu rapor edilmiştir (8). Kalp hastalıkları risk faktörlerinden sigara alışkanlığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve şişmanlığın böbrek taşları ile önemli derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9). AS'de ürolitiazis sıklığı ve sebepleri açısından yeterli ve kapsamlı çalışma olmamakla beraber yapılan birkaç çalışmada normal popülasyona göre artmış sıklık saptanmıştır (10–12). Ayrıca Ito ve ekibi, romatoid artrit (RA) ve diğer inflamatuvar artritlerde de AS'li ve spondiloartritli (SpA) hastalara benzer şekilde ürolitiazis insidansında artış olduğunu tespit etmişlerdir (13). AS olası ürolitiazis sebeplerine baktığımızda ise en önce SpA'ların bir hastalık grubu olarak taş oluşumu için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve AS'li hastalarda tespit edilen inorganik pirofosfat transport regülatör geni (ANKH) mutasyonunun hipofosfatüriye sebep olup taş oluşumunda rol oynadığı ifade edilmiştir (14,15). Diğer sebepler ise spinal immobilizasyonun neden olduğu kemik remodelingi, hastalığın etiolojisinde rol oynayan kalsiyum metabolizmasını değiştiren inflamatuvar sitokinler, yeni kemik oluşumları, uzun süreli NSAİİ kullanımı, renal hastalıkların neden olduğu renal rezorpsiyon, klinik (AS'nin %15) ve subklinik (AS'nin %60) barsak inflamasyonuna bağlı intestinal emilim bozuklukları olduğu öne sürülmektedir (4–6,11,16–25).

Çalışmamızda öncelikle hedefimiz AS'li hastalarda ürolitiazis sıklığını araştırmak olup ayrıca ürolitiazis etiolojisinde yer alan olası diğer etkenlerin rolünün incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1. Tanım, Terminoloji, Tarihçe

SpA ailesinin en iyi bilinen üyesi AS aksiyel iskeleti, entezis bölgelerini, bazen periferik eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1). Hastalığın adı eski Yunancada *ankylos* (eğilmiş, birleşmiş veya kaynamış) ve *sponylos* (spinal omurga) sözcüklerinden oluşmaktadır. AS'nin ilk klinik tanımlaması 1691 yılında İrlandalı hekim Bernard Connor'a aittir. 1850 yılında Benjamin Brodie AS beraberinde görülen üveitten bahsedip ilk defa omurga dışı tutulumu dikkat çeken kişidir. Hastalığın klinik anlamda tanımlanması 19. yüzyıl sonlarına doğru sırayla Von Bechterew, Pierre Marie ve Adolf Strumpell tarafından yapılırken radyografik sakroiliit varlığı ise Alman radyolog Krebs tarafından 1930 yılında ifade edilmiştir (7,26).

SpA ortak genetik yatkınlığa ilaveten benzer klinik ve radyolojik özellikler gösteren birbiriyle ilişkili heterojen bir grup hastalık olup baskın semptomlara göre farklı alt başlıklara ayrılır (27).

SpA'lar;

- Ankilozan spondilit: Spondilit baskın seyredir.
- Psöriyatik artrit: Spondilit ve/veya artrit beraberinde kutanöz psöriyazis mevcuttur.
- Reaktif artrit: Gastrointestinal veya genitoüriner sistem akut enfeksiyonu sonrası spondilit ve/veya artrit ile seyredir.
- İnflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili SpA'lar: Spondilit ve/veya artrit beraberinde gastrointestinal sistem inflamasyonu bulunur.
- Andiferansiye SpA: Sınıflandırılmaya dahil edilebilecek özel bir semptom göstermez.

SpA'ların ortak özellikleri (28):

- Sakroiliit ve spondilit
- İnflamatuvar periferik artrit, entezit ve daktilit
- Kronik inflamatuvar barsak hastalığı

- Psöriyazis ve diğer mukokutanöz lezyonlar
- Anterior oküler inflamasyon
- Subgruplara bağlı nadiren görülebilen eklem dışı tutulumlar (aort kapak lezyonları, kardiyak iletim anormallikleri, pulmoner fibrozis, renal tutulumlar ve konjunktivit)
- HLA-B27 ile ilişkili ailesel yatkınlık
- Romatoid faktör negatifliği

SpA'lar romatoid faktör negatifliği seyretmesi nedeniyle 1960 yılında Wright tarafından seronegatif poliartrit, 1974 yılında Moll tarafından seronegatif spondiloartrit olarak isimlendirilmiştir. Sonraları HLA-B27 ve hastalığın ailesel yönünün de tanımlanması ile HLA-B27 negatifliği ile seyreden Behçet hastalığı ile Whipple hastalığı bu gruptan çıkarılmıştır. İlerleyen zamanlarda seronegatif spondiloartrit yerine spondiloartrit olarak güncelleme yapılmıştır (29). Bir dönem spondiloartropati terimi kullanılırken 2002 yılında Ankilozan Spondilit Uluslararası Çalışma Grubu tarafından hastalığın inflamatuvar özelliğini daha iyi vurgulaması sebebiyle spondiloartrit olarak değiştirilmiştir (30).

2.1.2. Epidemiyoloji

AS prevalansı %0,1 ve %1,4 arasında değişmektedir. SpA prevalansı ise %1-2 olup romatoid artrit benzer sıklıktadır (2). Hastalığın farklı toplumlarda değişen sıklıkta görülme sebepleri olarak hedef popülasyon seçimi, bel ağrısı gibi izlem kriterlerinin seçimi, HLA-B27 dağılımı gösterilmektedir. AS genellikle gençleri etkileyen bir hastalık olup hastaların yaklaşık % 80'inde ilk semptomlar 30 yaşından önce gelişirken, %5'inden azında ise 45 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmektedir (2). Kadınlarda tanıda daha büyük bir gecikme vardır. Kadınlarda erkeklerde olduğu gibi şiddetli seyretmeyebilir ve bel ağrısı olmaksızın izole boyun ağrısı görülebilir (31).

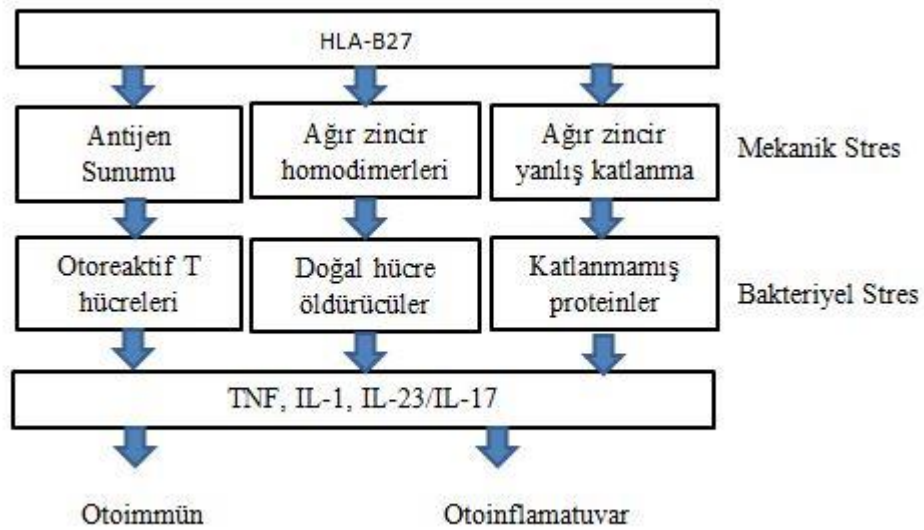
2.1.3. Etiyoloji

AS etiyojisi halen net bilinmemekle beraber aynı çevresel faktör varlığında aile bireylerinin büyük bir çoğunluğunun etkilenmesi önemli bir genetik komponent varlığını gösterir. SpA'lı hastaların 1. derece akrabaları %40 hastalık riskine sahiptir. Genetik riske %20-30 katkı sağlamasına rağmen hastalık patogenezi etkileyen

majör faktör olarak HLA-B27 gösterilmektedir (32). Genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı gelişen immün yanıtlar sonucu hastalığın ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında, progresyonunda bakteriyel ve mekanik stresin rolü, önemli bir otoinflamatuar bileşen olması ile açıklanabilir (27).

2.1.3.1. HLA-B27

Mono ve dizigotik ikiz çalışmalarından hastalık oluşma riskinin yaklaşık %90 oranında genetik yapı ile ilişkili olduğu sonucu çıkarılmıştır (33). HLA-B27'nin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmese de 3 önemli hipotez öne sürülmektedir. Bu hipotezler şekil 2.1'de gösterilmiştir (27). En önemlisi artrojenik peptid hipotezi olup HLA-B27'nin bakteriyel veya organizmaya ait bir peptidi sitotoksik T lenfositlerine sunmasıyla başlar. Bunun sonucunda oluşan otoreaktif T hücreleri eklemlerde çapraz reaksiyon göstererek inflamasyonu başlatır (34). HLA-B27 ile ilişkili diğer hipotezlerde ortak nokta HLA-B27'nin β zincirinde sistin rezidü varlığında disülfid bağlarının oluşmasıyla anormal yapıda HLA-B27 molekülleri ortaya çıkar (35). Bunlardan birisi ağır-zincir homodimerleri olup doğal hücre öldürücülerini aktifler diğeri ise HLA-B27'nin yanlış katlanması sonucu oluşan proteindir ve her ikisi de proinflamatuar sitokin oluşumunu başlatır (36–38).



Şekil 2.1. HLA-B27 Patogenezdaki Rolü (27)

2.1.3.2 İnflamatuvar Sitokinler

AS ve SpA için 3 önemli sitokinden bahsedilir. Bunlardan ilki tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) olup AS etiopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun araştırmalar devam etmektedir (27). Şiddetli sakroiliitli olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılan sakroiliak eklem biyopsilerinde yüksek oranda TNF- α saptanmış ve bu sitokini immünoterapilerde hedef alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (39). İkinci önemli sitokin IL-1 olup genetik çalışmalar IL-1 α genini AS için anlamlı bulmuştur (40). Üçüncü ve en yoğun çalışmaların yapıldığı IL-23/IL-17 grubudur. IL-23R geni T helper tip 17 (Th 17) fonksiyonun düzenlenmesinde rol alır (41). Th 17 hücresi tarafından salınan IL-17'nin AS'de hem inflamasyonda hem de yeni kemik oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Yeni bir molekül olan sekukinumab IL-17A inhibitörü olup AS'de etkin ve güvenilir bir tedavi olduğu yapılan yeni çalışmalarla gösterilmiştir (42).

2.1.3.3 İmmünopatoloji

Aksiyel tutulumda sakroiliak eklemler en tipik tutulum yeri olup vertebra gövdesi, faset eklemler de etkilenebilir. Sakroiliak eklem sinoviyal membranda inflamatuvar hücre varlığı ile karakterize pannus oluşumu, yüzeysel kırıkda erozyonu, kemik iliği ödemi gibi erken dönem değişiklikleri bağ dokusu ve yeni kemik oluşumu sonucu ankiloz takip eder. BT eşliğinde yapılan sakroiliak eklem iğne biyopsisi sonucu elde edilen örnekte hem T hücreleri (CD4+ ve CD8+) hem de makrofaj tespit edilmiştir. AS vertebra tutulumları düşünüldüğünde disklerde bulunan anulus fibrozusta inflamatuvar hücre varlığı ve anulus fibrozus komşuluğundaki kemikte erozyon ile kalıcı neovaskülarizasyon gözlemlenmiştir. Faset eklemlerde ise T hücre ağırlıklı olmak üzere B lenfositler, komşuluğundaki kemikte ödem ve neovaskülarizasyon tespit edilmiştir (27).

Periferal tutulumda femur başından yapılan biyopsilerde T lenfositler görülürken diz ve ayak bileği biyopsilerinde T lenfositlerin yanı sıra B lenfositler, plazma hücreleri, birkaç adet nötrofil hücreleri, makrofajlar görülmüştür. En kalıcı hücre grubu olan CD163+ makrofajların sayısı ile hastalık aktivitesi korele bulunmuştur. Periferal tutulumlardan biri olan entezit kalkaneustaki gibi fibrokartilajinöz ve iliak kemikteki gibi fibröz olmak üzere ikiye ayrılır.

Fibrokartilajinöz entezitten yapılan biyopside ağırlıklı olarak CD68+ makrofaj tespit edilirken fibröz entezitten yapılan biyopside CD8+ T lenfositler tespit edilmiştir (27).

2.1.3.4. Eklem Yeniden Yapılanması

Hem aksiyel hem periferik AS yaygın kemik ve kıkırdak destrüksiyonu yanında romatoid artrit aksine yeni doku oluşumu ile karakterizedir. Granülasyon dokusundan meydana gelen kemik köprüler yeni kemik oluşumunda yer alır. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda fibroblastoid hücrelerin osteoblastlara dönüşümü gösterilmiştir. Klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda AS'de inflamasyon ve destrüksiyona cevaben oluşan tamir mekanizması sonucunda osteoproliferasyon sonrasında yeni kemik oluşumundan bahsedilir (27).

2.1.4. Tanı Kriterleri

1961'de Roma, 1966'da New York ve 1984'de Modifiye New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu tanı kriterlerine göre kesin AS demek için en az bir klinik kriter ve bir radyolojik kriterin karşılanması gerekmektedir (Tablo 2.1) (43–45) .

Tablo 2.1. Geçmişte Kullanılan AS Tanı Kriterleri (43–45)

1961 Roma Kriterleri	1966 New York Kriterleri	1984 Modifiye New York Kriterleri
Klinik Kriterler	Klinik Kriterler	Klinik Kriterler
1. İstirahatle geçmeyen ve 3 aydan daha uzun süren bel ağrısı 2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk 3. Belde hareket kısıtlılığı 4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık 5. İritis veya sekelinin öyküsü ya da kanıtı	1. Her 3 planda (anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyonda) bel hareketlerinin kısıtlanması 2. Bel ağrısı öyküsü 3. Göğüs ekspansiyonunda 4. interkostal alandan yapılan ölçümde kısıtlanmanın tespit edilmesi	1. Egzersizle ve istirahatle rahatlamayan 3 aydan uzun süren bel ağrısı 2. Sagittal ve frontal planda lomber vertebra hareketlerinde kısıtlanma 3. Yaş ve cinsiyetle uyumlu normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma
Radyolojik Kriter	Radyolojik Kriter	Radyolojik Kriter
AS için karakteristik bilateral sakroiliak değişikliklerin gözlenmesi	Grade 3-4 sakroiliit	Bilateral grade ≥ 2 veya unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS tanısı	Kesin AS tanısı	Kesin AS tanısı
Radyografik olarak bilateral sakroiliite ≥ 1 klinik kriterin eşlik etmesi ya da 5 klinik kriterin 4'ünün olması	Grade 3-4 bilateral sakroiliite ≥ 1 klinik kriterin eşlik etmesi veya unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2 sakroiliite 1. kriterin ya da hem 2. hem de 3. kriterin eşlik etmesi	Radyolojik kriter ek olarak en az bir klinik kriter

Eski tanı kriterlerinde radyolojik değişiklikler çoğu hastada yavaş geliştiği için pek çok hastada sakroiliak grafiler erken dönemde normal saptanabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilmektedir (46). Bu nedenle ASAS grubu erken dönem hastalıkta manyetik rezonans (MR) ve HLA-B27'nin kullanılarak daha radyografik hasar oluşmadan hastalığın tanınabilmesi ve erken tedavinin başlanabilmesi için ASAS aksiyel spondiloartropati sınıflandırma kriterlerini

geliştirmiştir (Tablo 2.2) (3). Ayrıca periferik SpA için ASAS periferik SpA sınıflandırma kriterleri de geliştirmiştir (Tablo 2.3) (47).

Tablo 2.2. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri (3)

3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve yaş <45 Görüntülemelerde sakroiliitin tespiti + ≥ 1 SpA bulgusu veya HLA-B27 pozitifliği + ≥ 2 SpA bulgusu	
Görüntülemelerde Sakroiliit	SpA Bulguları
MR'da SpA ile ilişkili sakroiliti düşündüren aktif inflamasyon veya Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit • Üveit • Daktilit • Psöriyazis • Crohn hastalığı/ülseratif kolit • NSAİİ'lere iyi yanıt • Aile öyküsü • HLA-B27 • Artmış CRP

Tablo 2.3. Periferik Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri (47)

Artrit ve/veya entezit ve/veya daktilit ek olarak	
Aşağıdaki bulgulardan ≥ 1 <ul style="list-style-type: none"> • Psöriyazis • İnflamatuvar barsak hastalıkları • Geçirilmiş enfeksiyon • HLA-B27 • Üveit • Görüntülemelerde sakroiliit (MR veya radyografi) 	Aşağıdaki bulgulardan ≥ 2 <ul style="list-style-type: none"> • Artrit • Entezit • Daktilit • Geçmişte inflamatuvar bel ağrısı • Aile öyküsü

2.1.5. Klinik Özellikleri

2.1.5.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı

AS'nin en karakteristik klinik bulgusu olan inflamatuvar tip bel ağrısı ise tüm kronik bel ağrılarının %15'ini oluşturmaktadır. AS'nin ilk semptomları genellikle adolesan çağ ile erken erişkin yaş döneminde ortaya çıkmaktadır ve hemen hemen tüm hastaların yakınmaları 45 yaş altında başlamaktadır (1). Künt vasıflıdır, sinsi başlangıçlıdır ve 3 aydan daha uzun sürer. Sabahın erken saatlerinde daha kötüdür ve sabahları en az 30 dakika bazen saatlerce sürebilen sabah tutukluğuna neden olabilir. Aktiviteyle veya egzersizle azalır (48). NSAİİ ilaçların alınmasının ardından 48 saat içinde elde edilen iyi bir klinik yanıt inflamatuvar bel ağrısı için bir gösterge olarak kabul edilmektedir (49). Alternan gluteal ağrı da kardinal bulgularından olup başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir (50). İnflamatuvar bel ağrısı dışındaki akut anterior üveit, entezit gibi diğer SpA bulguları ilk semptom olarak nadiren ortaya çıkmaktadır. Sadece çocuklukta bazen periferal tutulum ve entezit baskın olabilirken; kadınlarda bazen boyun ağrısı baskın olabilir (31).

SpA sınıflandırmalarını kullanmak için ilk basamak inflamatuvar tipte bel ağrısının klinik özelliklerinin iyi bilinmesidir bu sebeple inflamatuvar bel ağrısını tanımak için Calin ve ekibinin (51), Rudwaleit ve ekibinin (50) ayrıca ASAS grubunun (52) önerdiği kriterler vardır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Tanı Kriterleri (50–52)

Calin ve ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 4'ünün karşılanması gereklidir)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Başlama yaşı <40 yaş 2. Bel ağrısı süresi >3 ay 3. Sinsi başlama 4. Sabah sertliği 5. Egzersizle düzelme
Rudwaleit ve ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 2'sinin karşılanması gereklidir)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sabah sertliği >30 dk 2. Egzersizle düzelme istirahatle düzelmeme 3. Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma 4. Gezici gluteal ağrı
ASAS ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 4'ünün karşılanması gereklidir)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Başlama yaşı <40 yaş 2. Sinsi başlama 3. Egzersizle düzelme 4. İstirahatle düzelmeme 5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)

2.1.5.2. Kalça ve Omuz Tutulumu

AS hastaların %50'sinde aksiyel eklem olarak bilinen omuz ile kalça eklemleri tutulabilir ve periferik eklemlerden daha sık etkilenirler (1). Kalçalarda progresif fleksiyon deformitesi ve sonunda eklem destrüksiyonu görülebilir (53). Kalça tutulumu erişkinlerde çok daha ciddi hastalığın bir göstergesi sayılmaktadır (54). Jüvenil başlangıçlı formda ise daha sık kalça tutulumu görülmektedir ve daha sık kalça artroplasti operasyonu gerekliliği doğmaktadır (55). Omuz eklemlerinde de eklem aralığında daralma, humerus başı süperolateralinde eroziv değişiklikler ve sonrasında ankiloz görülebilmektedir (56).

2.1.5.3. Periferik Artrit

Periferik artrit AS'de kalça ve omuza göre daha az görülür, ortaya çıktığı zaman da alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti şeklinde izlenmektedir (57).

Kadınlarda ve jüvenil başlangıçlı hastalığı olan kişilerde daha sık gözlenmektedir (55). Hastalığın erken döneminde ortaya çıkarsa hastalığın daha kötü seyredeceğinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir (57).

2.1.5.4. Göğüs Duvarı ve Pulmoner Tutulum

AS'nin torakal omurgayı tutması, kostasternal ve manubriosternal eklemlerde gelişen entezopati yapması sebebiyle hastalarda göğüs ağrısı, öksürük gibi yakınmalar gelişebilir (31,58,59). Kostovertebral eklemlerde zamanla füzyon gelişimi, göğüs ekspansiyonunda azalma ve mekanik etkiyle restriktif tip akciğer hastalığının gelişmesine neden olabilir (1).

AS'de direkt radyografi kullanılarak yapılan değerlendirmede plöropulmoner tutulumun %1 civarında olduğu tahmin edilmektedir. 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 (1). En sık akciğer üst lob fibrozisi, miçetoma formasyonu ve plevral kalınlaşmaya rastlanmaktadır (60). Pulmoner fibrozis varlığında sigara kullanımının spontan pnömotoraks riskini artırabildiği söylenmektedir (61). AS'li hastalarda obstrüktif uyku-apne sendromu genel popülasyona göre daha yüksek prevalansta saptanmıştır (62).

2.1.5.5. Entezit

Entezit ligamanların, tendonların, aponevrozların, annulus fibrozisin ve eklem kapsüllerinin başlangıç ve yapıştığı bölgelerde inflamasyon gelişmesidir (1). AS'de entezit herhangi bir entezis bölgesinde görülebilmekle birlikte sıklıkla alt ekstremitelerde özellikle de ayakta aşıl tendonunun yapışma bölgesinde ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde daha sık rastlanmaktadır. Entezitin patolojik incelemesinde lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon, ossifikasyon tespit edilmektedir (63–65).

2.1.6. Ankilozan Spondilitte Ekstraartiküler Tutulum

2.1.6.1. Üveit

AS'nin en sık görülen ekstraartiküler tutulumu akut anterior üveittir. AS'li hastaların %30-40'ında görülür ve %90'ında ise HLA-B27 pozitif olarak

saptanmaktadır. Genellikle tek taraflı ve ani bir başlangıç sergiler. Gözde kızarıklık, sulanma, ağrı, bulanık görme, fotofobi gibi semptomlara yol açar. Prognozu iyi seyirli olup genellikle kendini birkaç haftada sınırlama eğilimindedir fakat tekrarlayıcı özellik göstermektedir. Tedavide gecikme ya da uygun olmayan tedavi verilirse anterior sineşi denilen irisin korneaya yapışması, posterior sineşi olarak adlandırılan irisin lense yapışması, maküler ödem, katarakt gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (1,66).

2.1.6.2. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulum

AS'li hastaların %50'sinin kolonoskopik incelemesinde hem makroskopik hem de mikroskopik ileal ve çekal inflamasyona rastlanmaktadır (1). 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 (67).

2.1.6.3. Kardiyak Tutulum

AS'li hastalarda görülen karakteristik başlıca kardiyak tutulum biçimleri; aortit, aortik regürjitasyon (AR) ve iletim anormallikleridir (1). Kardiyak tutulumlarda HLA-B27 pozitifliği önemli bir genetik risk faktörü sayılmaktadır. AS'li hastaların %2-10 arasında görülen AR hastalık süresi ile ilişkilidir. Ayrıca perikardit, kardiyomiyopati, mitral kapak hastalıkları da daha seyrek olarak görülebilir. İletim anormalliklerinden olan atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar AS'li hastalarda en sık görülen kardiyak komplikasyonlardır. Hastaların %1-9'luk kısmında tam kalp bloğu görülebilir (68). AS'li hastalarda daha sıklıkla görülen iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği prevalansları sırayla % 1.2, % 1.6, % 1.8 saptanmıştır (69).

2.1.6.4. Osteoporoz

AS'li hastalarda yeni kemik oluşumları nedeniyle kemik mineral dansitometri (KMD) sonuçları yanlış yüksekliklere neden olabilir fakat uzun süreli hastalığa sahip AS'li hastaların yarısına kadar kısmında osteopeni ya da osteoporoz tespit edilmiştir (1). Osteoporozun hastalık süresine ve ESH, CRP, BASDAİ ile ilişkilendirilen hastalık aktivitesine bağlı olduğu gözlenmiştir (70). Osteoporoz gelişiminde tedavi

faktörleri, azalmış mobilitenin sebep olabileceği söylene de etiyolojisi henüz tam net değildir (71). Histolojik gözlemlerde osteoklast/osteoblast dengesindeki bozukluklara bağlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D reseptör geninin de kemik metabolizmasında, AS'deki inflamatuvar süreçlerde ve KMD farklılıklarında rol oynadığı düşünülmektedir (70).

2.1.6.5. Nörolojik Tutulum

AS'li hastalarda nörolojik semptomlar ender olarak görülmektedir. Bu semptomlar daha çok vertebral fraktür, atlantoaksiyal subluksasyon, kauda ekina sendromu ile ilişkilidir (1). AS'de vertebra fraktürü tahmini prevalansı %4 ile %18 arasında değişmektedir (72). Spinal rijiditesi ve osteoporozu olan hastalar risk altında olup sıklıkla servikal sonrasında da torakolomber geçiş bölgesinde görülür (73). Vertebra fraktürü sonrasında spinal kord injurisine bağlı hafif duyu kaybından kuadriplejiye kadar değişen bulgular verebilir. Spontan atlantoaksiyal subluksasyon spinal kord kompresyon bulgusu olsa da olmasa da AS'li hastalarda %2 sıklıkta görülmektedir (1). AS'de kauda equina sendromu genellikle yavaş, sinsi progresyon ve duktal ektazinin yüksek insidansı ile tanımlanırken bir olguda hızlı bir başlangıç bildirilmiştir (74,75).

2.1.6.6. Yorgunluk ve Pskikososyal tutulum

Yorgunluk AS'li hastalarda ciddi hastalık aktivitesi ile ilişkili yaygın bir problemdir. Uyku bozukluğu kadınlarda %81 erkeklerde %50 sıklıkta olup gece ağrısı ile ilişkilendirilmiştir. Depresyon AS'li hastalarda 3'te 1 oranındadır ve kadınlarda daha sıktır. Bir çalışmada hastalık aktivite ölçekleri yorgunluğu açıklamada anlamlı ölçüde ilişkilendirilmişken inflamasyonun klinik ölçütleri ve eklem hareketleri ile ilişkili bulunamamıştır (76,77).

2.1.6.7. Renal Tutulum

AS'li hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİİ ile antiromatizmal ilaç kullanımına bağlı nefropati ve glomerulonefrittir (4-7). 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, ESH yüksekliği ve hipergamaglobulinemi ile ilişkisi gösterilmiştir (5). Prevalansı tam olarak bilinmemesine rağmen IgA nefropatisi de iyi

tanımlanmış bir patolojidir (4–6). NSAİİ'e bağlı nefrotoksisite intertisyel nefrit, nefrotik proteinüri ve akut böbrek yetmezliği şeklinde görülebilir (4,5). AS'li hastalarda NSAİİ nefropatisi genelde daha yaşlı hastalarda, yoğun ilaç kullanımı sonrası gelişmekte ve ilacın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlü olmaktadır (5).

AS'li hastalarda ürolitiazis riskini artıran çeşitli faktörler bilinmesine rağmen henüz ürolitiazis AS'de ekstraartiküler tutulumlar arasında yer almamaktadır. AS'de ürolitiazis sıklığı ile sebepleri açısından yeterli ve kapsamlı çalışma olmamakla beraber yapılan birkaç çalışmada normal popülasyona göre artmış sıklık saptanmıştır (10–12). Sebeplere baktığımızda ise en önce SpA'ların bir hastalık grubu olarak nefrolitiazis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14). Diğer sebeplerin ise spinal immobilizasyonun neden olduğu kemik remodelingi, hastalığın etyolojisinde rol oynayan kalsiyum metabolizmasını değiştiren inflamatuvar sitokinler, yeni kemik oluşumları, uzun süreli NSAİİ kullanımı, renal hastalıkların neden olduğu renal rezorpsiyon, ANKH mutasyonu gibi genetik mutasyonlar, klinik (AS'nin %15) ve subklinik (AS'nin %60) barsak inflamasyonuna bağlı intestinal emilim bozuklukları olduğu öne sürülmektedir (4–6,11,15–25)

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AS araştırırken kas iskelet sistemi görüntülemesi en yararlı yöntem olup bazı laboratuvar testleri de bilgi vericidir (1). Hastalık aktivitesi ile CRP ve ESH değerlerinin ilişkisi karışık olup CRP ESH'ye göre daha iyi bir ölçektir. Ancak RA'da olduğu gibi aynı geçerliliğe sahip değildir. Artmış CRP ve ESH periferik artritte veya inflamatuvar barsak hastalığında sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür. Normal değerleri aktif hastalık varlığını dışlamaz (78,79).

Serum IgA düzeyi genellikle diğer akut faz reaktanları ile korele şekilde hafif-orta derecede artmış bulunur. Hafif normokrom-normositer anemi görülebilir. Şiddetli hastalıkta ALP seviyelerinde hafif yükselme olabilir. Sinoviyal sıvı incelemesi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarından ne görünüm ne de sitolojik bulgu açısından farklı değildir (31).

2.1.8. Prognoz

Zayıf prognostik faktörler olarak kalça tutulumu, inflamasyon markerlarının yüksekliği, sigara tüketimi, radyografik hasar varlığı gösterilebilir (80,81). Normal popülasyona göre hayatta kalma süresi az olup erkeklerde mortalite oranı daha yüksektir (82). Mortalite sebepleri serebrovasküler hastalık, malignite, böbrek yetmezliği, pnömoni, suisid ve alkol ilişkili ölüm olup en sık sebep kardiyovasküler hastalıklardır. Mortalite hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (83).

2.1.9. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

AS ilerleyici ve deformatelere neden olan bir hastalık olduğundan özellikle kas iskelet sistemindeki kısıtlılıklar ve deformatelerin monitorizasyonu önemlidir. Bu değerlendirmeler için uluslararası konsensüs sağlanmış olup, zaman zaman güncellenmektedir (84). Değerlendirmeleri hastalık aktivitesi, fonksiyon, hayat kalitesi ve fizik muayene olarak başlıklara ayırabiliriz (Tablo 2.5) (1).

Tablo 2.5. Ankilozan Spondilit Hastalık Ölçekleri (1)

Hastalık Aktivitesi
<ul style="list-style-type: none"> • Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) (85) • Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS-CRP, ASDAS-ESR) (82) • Hasta ve Hekim Genel Değerlendirmeleri
Fonksiyon
<ul style="list-style-type: none"> • Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi(BASFI) (86) • Spondiloartropati Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ-S) (87)
Fizik Muayene (82)
<ul style="list-style-type: none"> • Modifiye Schober Testi • Göğüs Ekspansiyonu • Oksiput-duvar ve Tragus-duvar Mesafesi • Yana Eğilme • Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks (BASMI) • Servikal Rotasyon • İntermalleolar Mesafe
Hayat Kalitesi
<ul style="list-style-type: none"> • MOS-SF-36 Kısa Formu (Medical Outcome Study Short Form-36) • Ankilozan Spondilit Hayat Kalite İndeksi (ASQoL) (88)
Fonksiyon, Disabilite ve Hayat Kalitesi
<ul style="list-style-type: none"> • ASAS Sağlık İndeksi (Assessment of SpondyloArthritis international Society, Health Index) (89)

2.1.10. Görüntüleme

Aksiyel SpA klasik AS ve nonradyografik AS'yi kapsayan yeni bir terimdir (3). Vertebral kolonda inflamasyona paralel osteodestruksiyon, osteoproliferasyon ve osteoporoz görülür (2). Omurgadaki değişikliklerin çoğu yeni kemik oluşumunu kapsarken periferik tutulum daha çok eroziv seyredir (90). Konvansiyonel radyografiler aksiyel iskeletteki yapısal değişiklikleri değerlendirmede hala altın standart yöntemdir (91,92). BT ise sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişiklikleri değerlendirmede konvansiyonel radyografiden daha üstündür. Aksine aktif inflamasyonda bu iki yöntem de başarısız olup altın standart yöntem MR'dır (90). Periferik eklemleri değerlendirmede USG'nin önemi artmıştır (93).

Sakroiliak eklemlerde erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondral kemiğin rezopsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Sonrasında önce ilial sonra sakral tarafta erozyonlar gelişir. Zamanla eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişerek sakroiliak eklemlerde tam kemik ankilozu oluşur. AS'de görülen sakroiliit sakroiliak eklemde yaşa bağlı dejeneratif değişiklikleri ve kadınlarda sıkça görülen osteitis condensans ilii (erozyon olmaksızın gelişen iliak kanat sklerozu) ile karışır. Entezit bulgusu olarak ligament ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları veya saçaklanma görülür. Vertebralarda omurgaların kareleşmesi, Romanus lezyonları, sindesmofitler, osteoporoz, bambu kamışı görünümü, üçlü ray belirtisi diğer radyolojik bulgular arasındadır. Kalça veya omuz tutulumunda eklem aralığında simetrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyi dış kenarında osteofit oluşumu son olarak bazen eklem ankilozu görülebilir (94).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diğer sakroiliit ve entezit nedenleri düşünülmelidir. Sakroiliit tarafında SpA grubunun diğer üyeleri ile piyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusellozis, whipple hastalığı gibi enfeksiyöz nedenler ekarte edilmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Entezit tarafında ise romatoid artrit, SpA grubunun diğer üyeleri, lepra, lyme hastalığı, geç başlangıçlı oligoartiküler juvenil artrit gibi inflamatuvar travma, osteoartrit gibi mekanik ve akromegali, hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, Diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH) gibi metabolik-endokrin nedenler düşünülmelidir. DISH daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLA-B27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'den ayrılabilir (7).

2.1.12. Tedavi

AS farklı tutulumlarla gitmesi ve potansiyel ciddi hastalık olması sebebiyle bir romatolog tarafından multidisipliner tedavi ile yönetilmelidir. AS'de en iyi tedavi şekli hasta ve romatolog arasında ortak bir kararla belirlenmelidir. En iyi AS yönetimi non-farmakolojik ve farmakolojik tedavinin kombinasyonu ile olur (7).

2.1.12.1. Fizik tedavi

Spinal mobilitede kaybın önlenmesi, fonksiyon kaybının önlenmesi, ağrı ve tutukluğun giderilmesinde non-farmakolojik yöntemlerden en önemlisi fizik tedavidir (95). Su ve kara bazlı bireysel veya grup eşliğinde yapılan denetimli egzersizler ev egzersizlerine göre daha etkin bulunsa da evde uyulacak düzenli bir egzersiz programı uygulamaları da etkili olması sebebiyle önerilmektedir (96). Hastalığın uzun dönem sonuçlarından biri olan fleksiyon deformitesi engellemek amacıyla egzersizlerde omurganın ekstansiyonu ve rotasyonları üzerinde durulmaktadır. 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. Hidroterapi, hareketin maksimize edilebileceği uygun ortamın olması sebebiyle ek yarar sağlayabilir. AS'de kullanılan kısa dalga diatermi, ultrason, TENS, lokal sıcak veya soğuk uygulamalar gibi diğer fizik tedavi çeşitlerinin hastalık üzerinde ek potansiyel etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir (95).

2.1.12.2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ ağrı ve tutuklukla giden AS hastalarında ilk sırada önerilen ilaç grubudur. Sürekli aktif hastalık grubunda devamlı tedavi önerilir. Kullanım sırasında olası kardiyovasküler, GİS, renal yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. GİS yan etki riski yüksek olan hastalarda beraberinde gastroprotektif ajan veya selektif COX-2 inhibitörleri önerilir (96). Ancak selektif COX-2 ilaçlar trombotik kardiyovasküler riski artırması nedeniyle ülkemizde satışı durdurulmuştur (97). İlaçlar alındıktan itibaren 48-72 saat içinde hızlı bir şekilde ağrı ve tutuklukta azalmaya neden oluyorsa AS'de görülen kronik bel ağrısının diğer bel ağrısı sebeplerinden ayırmada faydalı olmaktadır. AS tedavisinde ilk kullanılan NSAİİ ilaçlar fenilbutozon ve indometazindir. Fenilbutazon sık ve ciddi yan etki sebebiyle yerini indometazine bırakmıştır. Bu ilaçların etkinliği kontrollü çalışmalarla kanıtlandıktan sonra diklofenak, naproksen, ibuprofen, piroksikam, meloksikam, ketoprofen, aseklofenak gibi ilaçların da etkin olduğu gösterilmiştir (95).

İdeal bir yanıt için genelde tolere edilebilen en yüksek dozda tek bir tür NSAİİ tipi önerilmektedir. NSAİİ genelde optimal etkiye 2 hafta içerisinde ulaşır.

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 olan AS'li hastalar, beraberinde periferik tutulumu olanlara göre NSAİİ daha iyi yanıt vermektedirler (95). NSAİİ'lerin yalnız semptomları azaltmada veya hastalığın uzun dönem sonuçlarında etkili olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda özellikle devamlı NSAİİ kullanımının radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (98).

2.1.12.3. Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler RA gibi diğer inflamatuvar hastalıkların aksine AS tedavisinde çok etkili değildir (99). Bununla beraber lokal kortikosteroid uygulamaları sakroiliak eklemden, periferik eklemlerde ve entezal bölgelerde etkili olduğu söylenmektedir (96,99).

2.1.12.4. Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Konvansiyonel DMARD'lar RA'nın aksine AS'nin aksiyel tutulumu tedavisinde etkisi olmayıp periferik tutulumunda sınırlı etkiye sahiptir (95).

AS'de en iyi araştırılmış DMARD olan sülfasalazin (SSZ) tüm çalışmalar değerlendirildiğinde aksiyel tutulum için önerilmemektedir; fakat periferik artritli hastalarda önerilmektedir (95,96). SSZ kullanımında günlük önerilen doz 2 gram (gr) şeklindedir fakat bu doz 3 gr/güne çıkarılabilir. Tedaviye yanıtı olmayan hastanın SSZ'yi düzenli olarak 4 ay kullanması gereklidir (95).

Diğer hastalık modifiye edici ajanlardan metotreksat, leflünomid, talidomid, pamidronat kullanımı ne aksiyel ne de periferik tutulumda önerilmemektedir (95).

2.1.12.5. Biyolojik Ajanlar

AS'de inflamasyonda majör rol oynayan TNF- α 'yı hedef alan anti TNF- α tedavilerinin kullanılmaya başlanması bir dönüm noktası olarak değerlendirilmektedir. Bu ilaçların hastalarda sadece belirti ve bulguların düzelmesini değil aynı zamanda kemik hasarının oluşmasına da engel olduğu düşünülmektedir. Günümüzde TNF- α hedef alan 5 ana biyolojik ajan bulunmaktadır; infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab'tır. AS tedavisinde

anti TNF- α tedavilerin yanında diğere biyolojik ajanların rolü açısından henüz bir kanıt yoktur (95). Bununla beraber yeni bir molekül olan sekukinumab IL-17A inhibitörü olup AS'de etkin ve güvenilir bir tedavi olduğu yapılan yeni çalışmalarla gösterilmiştir (42).

İnfliksimab kimerik (fare-insan) monoklonal IgG1 antikoru olup 0., 2., 6. haftalarda ve daha sonra 6-8 haftada bir 5 mg/kg IV dozunda kullanılması önerilir (100).

Etanersept rekombinant 75-kDa TNF reseptör IgG1 füzyon proteini olup haftada iki kez 25 mg ya da haftada bir kez 50 mg subkutan şekilde uygulanır (101).

Adalimumab insan IgG1 monoklonal antikoru olup, iki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır (102).

Golimumab insan IgG1 monoklonal antikoru olup, ayda bir 50 mg subkutan olarak uygulanır (103).

Sertolizumab-pegol insan monoklonal anti-TNF- α antikorunun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilir ve iki haftada bir subkutan 400 mg olarak uygulanır (104).

Sekukinumab insan IL-17A monoklonal antikoru olup subkutan enjeksiyon ile 150 mg ilk yükleme dozlar 0., 1., 2., 3. haftada uygulanır ve ardından 4. haftadan başlanarak aylık idame dozlara geçilir (42).

2.1.12.6. Cerrahi Tedavi

AS'nin medikal tedavisindeki ilerlemelere rağmen bazı hastalarda diğere tedavi modalitelerinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi müdahale gerekmektedir. Cerrahi için en yaygın endikasyonlar arasında son evre kalça veya diz hastalığı, fonksiyonel ve/veya kozmetik olarak kabul edilemez omurga deformiteleri özellikle de atlanto-oksipital eklemdede ağırlı bir omurga deformitesi ve ağır omurga instabilitesi yer almaktadır (105).

Kalça artritide, üç AS hastasından birinde görülmektedir ve hastalığın erken dönemlerinde özellikle ilk 10 yılında sıktır (95). Hastaların yaklaşık %5'inde kalça artroplastisi gerekmektedir. Total kalça artroplastisi refrakter ağrı veya özürülük durumlarında ve radyografik yapısal hasar varlığında yaştan bağımsız önerilir. Ciddi

omurga deformitelerinde omurga düzeltici osteotomiler bu konuda özelleşmiş merkezlerde düşünülebilir (105).

2.2. Ürolitiazis

2.2.1. Genel Bilgiler

Üriner sistem taş hastalığı, üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi etkileyen üçüncü patolojik durumdur (106).

Böbrek taşı hastalığının epidemiyolojisini anlamak için taş oluşumunun tekrarlama olasılığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi, toplum düzeyinde böbrek taşı hastalığının belirlenmesi için önemlidir (107). Böbrek taşı hastalığının etiyojisi çevresel ve kalıtsal faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan kompleks çok etkenlidir (108).

Uluslararası literatürde üriner sistem taş hastalığı prevalansı %4-20 arasında değişmektedir (109). Ülkemiz taş hastalığı için endemik bir ülke olup yapılan prevalans çalışmalarında oran %11,1 olarak rapor edilmiştir. Kadın erkek oranı eşit ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde taş prevalansının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (110). Hastalığın ilerleyen yaşla insidansının arttığı göze çarpmaktadır. Üriner sistem taş hastalığı en çok 30 ile 60 yaşları arasında görülür (111). Üriner sistem taş hastalığının epidemiyolojik risk faktörleri iç ve dış faktörler olarak 2 gruba ayrılır. İç faktörler genetik, yaş ve cinsiyet olarak sıralanabilirken dış faktörler coğrafya, iklim, mevsimsel etkenler, sıvı alımı, diyet, meslek ve stres olarak değerlendirilebilir (112). Yapılan çalışmalar, üriner sistem taş hastalığı olanlarda aile hikayesi varlığı, ailesinde taş hastalığı olanlarda çevresel ve diyetle ilgili faktörler engellense de taş hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (113). Böbrek taşı kadınlarda ve erkeklerde görülmesine karşın genellikle erkekler risk grubundadır. Baker ve arkadaşları taş hastalığı oluşumuna neden olan kronik üriner sistem enfeksiyonları, sistünürü, hiperparatiroidizmin kadınlarda daha sık görülmesinin taş hastalığı sıklığını artırabileceğini öne sürmektedirler. Buna rağmen kadınlardaki düşük serum testosteron düzeyleri ve idrardaki sitrat miktarının yüksekliği taş hastalığının erkeklerde daha fazla görülmesini açıkça ortaya koymaktadır (114).

Taş oluşturan bileşenler ile idrarın yoğunluğu taş oluşumu için ön şarttır ve sıvı tüketiminin artması yüksek hacimde idrarın atılması sonucu taş oluşturan bileşiklerin idrarda daha az yoğun ortamda bulunmasını sağlamaktadır. Sıvı alımının artması üriner inhibitör olan sitrat ve Tamm-Horsfall protein üzerinde pozitif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (115). Aşırı su alımının idrar volümünü artırarak dilüe idrar oluşumunu ve diürezisi artırması nedeniyle kristallerin üriner traktı daha hızlı terk etmesi taş oluşumunu engellediği bilinmektedir (116).

2012’de yapılmış bir güncellemede ise metabolik sendrom komponentlerinin (diyabet, hipertansiyon, şişmanlık) taş hastalığı gelişiminde önemli faktörler olduğu rapor edilmiştir (8). Kalp hastalıkları risk faktörlerinden sigara alışkanlığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve şişmanlığın böbrek taşları ile önemli derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (9). Taş hastalığında poligenik gen defektleri, familial renal tubüler asidoz, sistinüri, ksantinüri göze çarpan nadir kalıtsal hastalıklardır (117).

Kronik ishal, ileal hastalıklar veya bağırsak rezeksiyonu sonrasında idrar volüm azlığı, süpersatürasyon, düşük idrar pH, enterik hiperoksalalüri (oksalatın idrarla fazla atımı) veya hipositratüriye (idrarda sitrat atımının azalması) yatkınlığı artırarak hem ürik asit hem kalsiyum oksalat taş oluşum riskini artırır (118).

Primer hiperparatroidizm tekrarlayan taş hastalığına neden olan etiyolojik etkenlerden biridir (119)

Azalmış üriner akım veya tıkanma nedenleri (idrarin tutulması, dehidratasyon nedeni ile idrar volümünün düşmesi, yetersiz sıvı alımı) böbrek taşı oluşum riskini artırmaktadır (120).

Taş hastalığının tüm dünyada artma nedeni lifli gıdalardan fakir, protein ve karbonhidrattan zengin beslenme sonucu olabileceği ifade edilmektedir (121). Çinko gibi kalsiyum kristalizasyonunun inhibitörü olan maddelerin suda az bulunması taş oluşumunu artırır. Diyetle alınan fazla miktardaki şeker ve alkolünde üriner sistem taş insidansını arttırdığı ileri sürülmektedir. Pürin, oksalat, kalsiyum, fosfat ve diğer maddelerin diyetle aşırı miktarda alınması idrarla bu maddelerin aşırı atılımına ve sonuç olarak taş oluşumunun kolaylaşmasına yol açar (122). Kalsiyum alımı özellikle de süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi idrarda kalsiyum yoğunluğunun

artmasına sonuç olarak taş oluşumuna sebep olabilmektedir. Bununla birlikte kalsiyum alımı ile taş oluşumu arasında ters bir ilişkinin olduğu belirlenen çalışmalarda mevcut olup bir çalışmada yüksek kalsiyum alımının olduğu grupta taş oluşumunun düşük kalsiyum alan gruba göre 1,5 kat azaldığı gösterilmiştir (123).

Taş hastalığının iklim ile ilişkisi tam olarak açıklanamamış olsa da sıcaklığın yüksek olduğu bölgelerde ve yaz mevsiminde daha sık görülmektedir. Yüksek sıcaklık terlemeyi ve idrar konsantrasyonunu artırarak idrar volümünü azaltması sebebiyle taş oluşumuna katkı sağlar. Bu da üriner kristalizasyonu arttırmaktadır (124,125).

Yüksek sıcaklıkta çalışan ve büro hizmeti yapanlarda ürolitiazis oranı daha yüksek görülürken aktif görevi olanlarda ve tarım işçilerinde daha az sıklıkta rastlanır (122). Dış mekan işçilerinde taş oluşumu artmış sıklıktadır ve kronik dehidratasyona bağlanmıştır (126).

Böbrek taşı hastalarında rekürrens oranı ilk taş oluşumundan itibaren 5 yıllık süre içerisinde % 50'den daha fazladır (111,125).

Etiyolojiyi izah etmek için öne sürülen teoriler (125):

1. Süpersatürasyon – kristalizasyon teorisi

Taş oluşumunda esas olay süpersatürasyondur. pH ve sıcaklık elementin solusyonda erime ve kristalizasyonunda çok önemlidir (112).

2. İdrar inhibitörlerinin yokluğu teorisi

İdrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddeler vardır. Bunlar; düşük moleküllü peptidler, yüksek moleküllü glikoproteinler, matriks (matriks-A maddesi), matriksin yüzeyindeki elektrik içeren zeta potansiyel, sülfidril bağı içeren üromükoidler, alanin, sitratlar, hatta ürik asidin erimesini sağlayan üre gibi maddeler organik inhibitörlerdir. Fosfatlar, pirofosfatlar, ortofosfatlar, Mg, eser elementlerden çinko ise kristalizasyonu önleyen inorganik inhibitörlerdir (112).

3. Matriks– nükleasyon teorisi

4. Epitaksi teorisi

5. Kombine teoriler

Üriner sistem taşlarının %80'ini kalsiyum taşları oluşturmaktadır. Çoğunlukla mikst yapıda olan bu taşlar, kalsiyum oksalat monohidrat, kalsiyum oksalat dihidrat olarak veya kalsiyum fosfatlarla kombine halde bulunmaktadır. Geri kalan taşların %10-15'ini magnezyum amonyum fosfat, %5-10'unu ürik asit taşları oluştururken, pür kalsiyum fosfat taşları ve pür sistin taşları nadiren görülmektedir (127).

Kalsiyum taşları genellikle kalsiyum oksalat monohidrat, kalsiyum oksalat dihidrat veya kalsiyum fosfat yapısındadırlar (127). Kalsiyum taşlarının yaklaşık %80'i kalsiyum oksalat taşlarından oluşmaktadır. Kalsiyum taşlarının patofizyolojik mekanizmaları komplekstir. Bu mekanizmalar içinde idrar volümünde azalma, hiperkalsiüri, hiperürikozüri, hipositratüri, hiperokzalüri, hipomagnezüri ve idrar pH anormallikleri mevcuttur (128). Kalsiyum taşı oluşumuna yol açan en önemli metabolik bozukluk hiperkalsiüri olup taşlı hastaların %30-60'ında saptanır (129). Hiperkalsiüri absorbtif, renal ve rezorptif olarak meydana gelmektedir. Absorbtif hiperkalsiüride temel bozukluk intestinal kalsiyum hiperabsorbsiyonudur. D vitamini cevabının artması sonucu bağırsaktan fazla miktarda kalsiyum absorbe olması sorumlu tutulur. Absorbtif hiperkalsiürinin iki tipi vardır. Tip 1 hastalar kalsiyumdan fakir diyetle beslense dahi hiperkalsiüri devam eder. Tip 2 ise daha ılımlı olup, bir kısmında kalsiyumdan fakir diyet ile iyileşme sağlanabilmektedir. Renal hiperkalsiüride primer anomali kalsiyumun renal tübüler reabsorbsiyonundaki bozukluktur. Rezorptif hiperkalsiüri ise primer hiperparatiroidizm ile karakterizedir (127). İdiopatik hiperkalsiüride, idrarla kalsiyum atılımının artmasına karşın serum kalsiyum değeri normaldir (129).

İdrarda oksalat ve kalsiyum atılımı idrarda kalsiyum oksalat süpersatürasyonunun oluşumunda eşit öneme sahiptir (130). Oksalik asit idrarda kalsiyumla birleşip, erimesi son derece güç olan kalsiyum oksalat tuzunu oluşturur (127). Kalsiyum taşı oluşumlarında %10-50 oranında hiperokzalüri bulunmuştur. Hiperokzalüri doğuştan metabolizma kusurlarına, diyetle fazla alım ve intestinal oksalat absorbsiyonunda artışla ilişkili olabilir. Kronik diyare, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, intestinal rezeksiyonlar enterik hiperokzalüriye neden olabilir. Hiperokzalüriye ek olarak idrar volümünün düşüklüğü, hipositratüri, hipomagnezüri asidik idrar yapısı taş oluşumuna katkıda bulunur (130).

İdrarın asidik olması ($\text{pH} \leq 5.5$) ya da çok alkalik olması ($\text{pH} \geq 6.7$) kalsiyum taşlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır. İdrarın asidik olması ürik asit katkısıyla kalsiyum oksalat oluşumuna sebep olur (131). İdrarın alkali olması kalsiyum fosfat taşları ile ilişkilendirilmiştir. Kalsiyum fosfat taşları ile ilişkili hastalıklar içinde distal renal tübüler asidoz, primer hiperparatiroidizm, karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımını yer almaktadır (132).

Kalsiyum taşlı hastaların %10'unda ise hiperürükozüri görülmektedir. Diğer metabolik hastalıklarla birlikteliğinde ise %40'a kadar görülebilmektedir. Hiperürükozürinin mekanizması yüksek pürinli diyetle bağlanmaktadır. Ancak hastaların yaklaşık 1/3'ünde endojen ürik asit yapımında artış vardır. Özellikle de kalsiyum oksalat taş oluşumunda yer alır (130).

Ürik asit taşlarının oluşumu için hiperürükozüri, idrar pH'nın asidik olması ($\text{pH} < 5.5$), düşük idrar volümü ve hiperürisemi önemli rol oynamaktadır. Hiperürükozürinin en önemli nedeni diyetle pürin alınımının fazla olmasıdır. Serum ürik asit düzeyi gut, Lesch-Nyhan sendromu, miyeloproliferatif hastalıklar, kemoterapiye bağlı tümör lizis ve radyoterapide yüksek seyredebilmektedir. Bu hastalarda ürik asit taşı gelişme riski %25 oranında artmıştır (127,133).

Sitrat kalsiyum taşı oluşumunun endojen inhibitörüdür. Hipositratüri kalsiyum taşlı hastaların %20-60'ında saptanmaktadır. Hipositratüri sıklıkla metabolik asidoz veya proksimal renal tübüllerden sitrat reabsorbsiyonunun artışı ile birlikte bulunmaktadır (130).

Enfeksiyon taşlarının oluşması için magnezyum, amonyum, fosfat, karbonatdan idrarın doyması ve idrar pH'nın 7'den yüksek olması gerekir. Enfeksiyon olmadıkça bu iyonlar idrarda süpersatürasyon göstermez ve taş oluşmaz. Enfeksiyon taşlarının oluşumunda üreaz üreten bakteriler önemli rol oynamaktadır (127).

Sistin taşları etiolojisinden sorumlu tutulan sistünüri barsak epiteli ve böbrek tübülüsünden difazik aminoasitlerin transpotunun bozulmasıyla karakterize otozomal resesif (birkaç vakada otozomal dominant) bir hastalıktır. Çocukluk ve adolesan çağında daha sık görülmesine rağmen erişkinde rastlanılan böbrek taşlarının sadece küçük bir kesimini oluşturmaktadır (134).

Ksantin taşları ksantin oksidaz enziminin konjenital eksikliğine bağlı meydana gelmektedir. Diğer nadir görülen grupta bazı ilaç kullanımlarına bağlı taşlar bulunur. Silikat taşları ender görülen taş tipleri olup magnezyum silikat ve magnezyum aliminometasilikat içeren antiasitlerin kullanımına bağlı olarak görülür. Triamteren içeren antihipertansiflerin kullanımına bağlı triamteren taşları oluşabilmektedir (127). Kazanılmış immün yetmezlik sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)] nedeniyle indinavir kullanan hastalarda indinavir taşları görülebilmektedir (135).

2.2.2. Ürolitiazis tanı

Ürolitiazis açısından yapılacak değerlendirmelerde hasta, şikayetleriyle beraber kapsamlı bir şekilde mutlaka sorgulanmalıdır.

1- Özgeçmişi

İlk tanı mı? Tekrarlayan taş öyküsü var mı? Tekrarlayan taş öyküsü varsa; ne sıklıkta oluştuğu, düşürülen taş sayısı, şimdiye kadar hangi tedavi yöntemlerinin uygulandığı sorgulanmalıdır (136).

2- Aile hikayesi ve ailede genetik hastalık varlığı(ksantünürü, sistünürü gibi) (136)

3- Bulunduğu iklim veya ortam

Sürekli terleme neticesinde sıvı kaybından dolayı idrar hacmi düşer ve süpersatüre idrar çıkışı olur (124,125).

4- Alınan günlük sıvı miktarı, beslenme şekli ve alkol kullanımı

Günlük sıvı alımının 3 litre (günlük idrar çıkışı en az 2500 ml) olacak şekilde tüketilmesi taş oluşumunu engellediği belirtilmiştir (122). Protein ve karbonhidrattan zengin beslenme, alkol tüketimi üriner sistem taş insidansını arttırdığı ileri sürülmektedir (121,122).

5- Anotomik hastalıklar varlığı

At nalı böbrek varlığı, üriner diversiyon hikayesi, ureteropelvik bileşke darlığı, soliter böbrek, böbrek veya ureteral cerrahi hikayesi sorgulanmalıdır (136).

6- Kronik metabolik hastalıkları

Bunlar primer hiperparatiroidizm, renal tübüler asidoz, sistinüri, gut, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalığı, böbrek yetmezliği, sarkoidoz, medüller sünger böbrek hastalığıdır (136).

7- Kullanılan ilaçlar

Karbonik anhidraz inhibitörleri, efedrin, allopurinol, loop diüretikleri, vitamin D ile birlikte kalsiyum, triamteren, trisilikat, metoksifluran, seftriakson, sülfadiazin, sülfonamid, amoksisilin, kinolon, indinavir, zonisamid, topiramet, laksatifler sorgulanmalıdır (136).

Taş hastalığı düşünülen hastaya öncelikli olarak ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Acil olarak başvuran hastaların çoğunluğu renal kolik ile gelir ve bu duruma sıklıkla terleme, taşikardi ve takipne de eşlik eder. Tıkanıklık ile birlikte enfeksiyon yoksa ateş yükselmez. Üst üriner sistemin akut tıkanıklıklarında kostovertebral açığı hassasiyeti bulunurken, kronik obstrüksiyonlarda görülmeyebilir (137).

İlk taştan sonra taşsızlık sağlanan ya da uzun dönem sonra tekrarlayan taşı olan hastalar için metabolik değerlendirmede; serum kalsiyum, albumin, kreatinin, ürat, potasyum, kan üre azotuna, sabah aç bir şekilde verilen spot idrarda dipstik testi ile lökosit/bakteri varlığına ve idrar pH'sına mutlaka bakılmalıdır. Tam idrar tetkikinde (TİT) mikroskopik hematüri sıklıkla saptanır, enfeksiyon eşlik ediyor ise piyüri, bakteriüri, nadiren de kristalüri tespit edilebilir. Kristalin çeşidi taş konusunda yardımcı olabilir. Tam idrar tahlilinde piyüri saptanan hastalarda idrar kültürü bakılması gereklidir. Kültürde klebsiella ve proteus gibi üreaz (+) bakterilerin görülmesi durumunda, muhtemel taş cinsi strüvit veya kalsiyum fosfat taşıdır. Sık tekrarlayan, rezidü taşı olan ya da spesifik risk taşıyan hastalara yukarıdaki tetkiklere ek olarak 24 saatlik idrarda volüm, kalsiyum, oksalat, sitrat, ürat, üre, kreatinin, magnezyum, sodyum, fosfat, potasyum, klor miktarı araştırılmalıdır. Ateş varlığında, lökosit sayımı, CRP ve prokalsitonin tetkiki yapılmalıdır. Eğer hastada hiperkalsemi saptanırsa 1,25 dihidroksivitamin D ve PTH'a da bakılmalıdır. Çıkarılan veya kendiliğinden düşen taşın analizi patogenezin saptanması ve nüksün önlenmesi açısından faydalıdır (136,137).

Üriner sistem taş hastalığında en çok kullanılan tanı yöntemi radyolojik incelemelerdir. Bunun için direkt üriner sistem grafleri (DÜSG), USG, intravenöz ürografi (IVU), nükleer radyoloji, MR ve BT gibi tetkiklerden yararlanılır (137).

USG birçok özelliğinden dolayı renal kolikli hastaların ilk değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılan ideal bir yöntemdir. İnvaziv olmayan, hızlı ve kolay uygulanıp tekrarlanabilen, taşınabilen ve nispeten ucuz bir teknik olarak bilinir. Ayrıca iyonizan radyasyon ve kontrast madde uygulanmaması da gebe ve düşük renal fonksiyonlu hastaların görüntülenmesinde kullanılmasına imkan sağlamıştır. Gri-skala USG, üreteropelvik bileşke, üreterovezikal bileşke, renal pelvis ve kalikslerdeki taşların görüntülenmesine imkan sağlar. Distal üreter taşlarında transrektal ya da transvaginal USG yapılabilir. Üreteropelvik ve üreterovezikal bileşkeler arasındaki taşların görüntülenmesi oldukça zordur. Bununla birlikte pelvikaliektazi obstrüksiyonun indirekt bir bulgusudur ancak dilatasyonun derecesi taşın boyutuna, lokalizasyonuna ve obstrüksiyonun derecesi ve süresine bağlı olarak değişebilmektedir. USG akut obstrüksiyona yol açan üreter taşlarının %20-30 kadarını görüntüleyemeyebilir (138).

DÜSG, ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle üriner sistem taşlarının tanısında ve hastanın takibinde kullanılan yöntemdir (138). DÜSG, üreter taşlarına bağlı gelişen renal koliklerin tanısında sınırlı sensitivite %45-59 olması sebebiyle üreteral taşlarda yeri sınırlıdır. Ayrıca barsak ve kemik süperimpoze olması taşları gizlemesi vasküler kalsifikasyonların yanlış tanıya sebep olması, zayıf opak ve nonopak taşların tespit edilememesi nedeniyle tek başına güvenle kullanılan bir yöntem değildir (138).

Kontrastsız BT indinavir taşı hariç bütün taş tiplerinde taşı direk görüntülemesi ve taşa bağlı oluşan hidronefroz, hidroüreter, nefromegali gibi bulguları görüntülemesi gibi üstünlükleri vardır (139). Kontrastsız BT hızlı uygulanan, doktor ve hasta bağımlı olmayan bir tekniktir. Herhangi bir hazırlık gerektirmediği gibi intravenöz kontrast madde verilmediği için kontrast maddeye alerjisi olanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda tercih edilir. Çok küçük ve nonopak taşları dahi saptayabilir. Radyasyona maruziyet gebe hastalarda kullanımını kısıtlar (138). Çalışmalarda taş değerlendirmesinde kontrastlı BT'nin %98'e varan

sensitivite ve %100'e varan spesifite tespit edilmesi sebebiyle böbrek taş hastalığı için altın standart yöntemdir (138,140).

Radyasyon içermeyen ve kontrast madde kullanılmayan MR üreterin obstrüktif tıkanmasında böbrek anatomisi hakkında oldukça iyi bilgi sağlarken BT'nin aksine taş hakkında yetersizdir (138).

İVP ise intravenöz yolla verilen kontrast maddenin böbreklerde konsantre edilmesi ve toplayıcı sisteme gönderilmesi esasına dayanır. Toplayıcı sistem hakkında bilgi verir, böbreğin fonksiyonunu gösterir. Günümüzdeki temel endikasyonu üriner sistem taşları, hematüri, üreter fistülü veya darlıklarının araştırılmasıdır (140).

2.2.3. Ürolitiazis Tedavisi

Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde esas amaç, en az morbidite ile en fazla taştan temizlenme oranının sağlanmasıdır. Üriner sistem taşlarının tedavisini ve başarısını etkileyen değişik faktörler vardır. Bunlar taşa (taş yükü ,taş sayısı, taşın kompozisyonu), üriner sistem anatomisine (obstrüksiyon, hidronefroz, üreteopelvik darlık gibi), hastaya (obezite, vücut deformitesi gibi) bağlı olan faktörlerdir. Taşların tedavisinin planlanmasında bu durumlar dikkate alınmalıdır (141).

Mevcut metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm yaştaki hastalara profilaksi önerilmektedir. Profilaktik tedavi yeni taş oluşumunun engellenmesinde oldukça etkilidir ve hastayı invaziv girişimlerden korur. Günlük sıvı alımının 3 litre (günlük idrar çıkışı en az 2500 ml) olacak şekilde tüketilmesi, diyetle alınan oksalat ve sodyum miktarının kısıtlanması, hayvansal proteinlerin kısıtlanması gibi öneriler en önemli kısmını oluşturur (122).

Renal kolik tablosundaki hastalarda parenteral antispazmotikler ya da nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar faydalıdır. Bunlara yanıt alınamayan durumlarda morfin ve benzeri narkotik analjezikler kullanılabilir (138).

ESWL (Şok dalga litotripsisi), vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip, taşa göndererek taşın parçalanmasıyla sonuçlanan tedavi şeklidir (142).

Renal pelvis, üst veya orta kalıktaki 2 cm'den küçük taşlar için seçilmesi gereken yöntem ESWL'dir. 2 cm'den büyük böbrek taşlarının tedavisinde ESWL yapılması halinde ek girişim gerektirecek üreteral obstrüksiyon riski yüksek olduğu için perkütan nefrolitotomi tercih edilmelidir (127). Fleksibl üreteroskop ise alt pol taşlarının tedavisinde ESWL'ye göre daha avantajlıdır (143).

Günümüzde üriner sistem taşlarının tedavisinde endoskopik yöntemler düşük komplikasyon oranları ile başarılı bir şekilde uygulanmaktadır(141).

Açık taş cerrahisine duyulan ihtiyaç endoürolojik teknikler geliştikçe giderek azalmıştır. Genellikle diğer tedaviler sonuç vermemesi, taş yükünün fazla olduğu kompleks böbrek taşları ve düzeltilmesi gereken anatomik bozukluk halinde başvurulur. Piyelolitotomi, nefrolitotomi, üreterolitotomi, gibi değişik yaklaşımlar vardır (141).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gruplar

15.08.2017-15.11.2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına bağlı Romatoloji Bilim Dalınca ASAS-2010 kriterlerine göre AS tanısı almış 160 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için CÜTF Etik Kurul 11.07.2017 tarihli ve 2017-07/30 sayılı kararıyla onay alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesine uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalara gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onayları alınmıştır.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

ASAS-2010 kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar çalışmaya alınırken hastaların adı, soyadı, yaşları (yıl), cinsiyeti, boyu, kilosu, mesleği, medeni durumu, iletişim numarası, eğitim durumu, gelir durumu, yaşanılan yerin özellikleri ; özgeçmişte diğer hastalıklar daha önceden taş düşürme öyküsü, hematüri, dizüri, renal kolik öyküsü; soygeçmişinde AS tanılı akraba, böbrek taşı öyküsü olan akraba; takip olduğu AS hastalığına yönelik tanı süresi, ilaç öyküsü, AS aksiyel ve periferik tutulum tipi, AS ekstraartiküler tutulum, görüntüleme sonucu, çalışılmışsa HLA-B27 genetik sonucuna yönelik sorular yöneltilecek ve bu bilgiler kaydedilecektir. Beslenme tipi (kalsiyum tüketimi, günlük sıvı alım miktarı) ile ilgili sorular yöneltildi. Kalsiyum tüketimi açısından hasta tüketilen besin tipleri ve miktarları sorgulaması sonrasında 600 mg/gün altı kalsiyumdan fakir, 600-1000/gün mg arası orta düzeyde, 1000 mg/gün üstü ise kalsiyumdan zengin beslenme olarak değerlendirildi.

AS tanısı konulan hastalardan kan parametrelerinden ürik asit, kreatinin, ALP, kalsiyum, fosfor, magnezyum, IgA, PTH, D vitamini, magnezyum, CRP, ESH istendi. İdrar incelemesinde TİT (kimyasal analizde hemoglobin, lökosit, idrar pH değeri, idrar dansitesi mikroskopik analizde eritrosit, lökosit, kalsiyum oksalat monohidrat kristali, kalsiyum oksalat dihidrat kristali, fosfat kristali, ürik asit kristali, yassı epitel) ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ve ürik asit miktarı değerlendirildi. Kanda çalışılan parametrelerin normal laboratuvar aralıkları ürik asit için kadında 2.3-6.1 mg/dL ve erkekte 3.6-8.2 mg/dL, kreatinin için kadında 0.66-1.09 mg/dL ve erkekte

0.84-1.24 mg/dL, ALP için 30-120 U/L, kalsiyum için 8.8-10.6 mg/dL, fosfor değeri için 2.5-4.5 mg/dL, magnezyum için kadında 1.87-2.5 mg/dL ve erkekte 1.77-2.58 mg/dL, PTH için 15-65 pg/mL, D vitamin için 25-80 ng/mL, IgA için 82-453 mg/dL, CRP için 0-8 mg/L, ESH için 0-20 mm/h. İdrar pH için 5-7, idrar dansitesi 1.005-1.025, 24 saatlik idrarda kalsiyum 0-300 mg/gün kabul edildi.

Çalışma grubuna CÜTF Radyoloji Anabilim Dalından bir araştırma görevlisi tarafından böbrek taşının varlığının gösterilmesi amacıyla üriner sistem ultrasonografisi yapıldı.

AS'li hastaların genel durumlarının ve ilaçlara yanıtlarının değerlendirilmesinde BASDAİ (Ek-1) ve BASFİ (Ek-2) formları kullanılmaktadır. BASDAİ hastalık aktivitesini değerlendirilmek için geliştirilmiştir. Hastaların belli sorulara yanıt vermesi ve bu yanıtların en hafiften şiddetliye doğru bir değer içermesi beklenmektedir ve bu da hastaların birden ona kadar ayrılmış birer santimetrelık aralıklardan oluşan bir görsel analog skalası (VAS) kullanarak cevaplaması istenir. Yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin 5 majör semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. BASDAİ skoru toplam değer 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir. Geçerlilik ve güvenilirliği ile tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özellikleri kanıtlanmıştır. BASFİ hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesini değerlendiren geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir indekstir. BASFİ, günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla baş edebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm'lik VAS üzerinde işaretler. 10 sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır (85,86).

3.3. İstatistik Değerlendirmeler

Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov) bağımsız

gruaplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde Mann-Whitney U testi, sayımla elde edilmiş niteliksel verilerin değerlendirilmesinde 2x2 düzenlerde ilişki Khi-kare (χ^2) testi, Fisher kesin χ^2 testi, çok gözlü düzenlerde χ^2 testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı İstatistiklerinin Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan toplam 160 AS tanılı hasta USG sonucuna göre ASU(+) ve ASU(-) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 160 hastadan 28'i ASU(+) ve 132'si ASU(-) olarak saptandı. Ürolitiazis yüzdesi %17.5 olarak değerlendirildi.

Hastalar çalışmaya dahil edildiğinde yaş, cinsiyet, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), meslek, medeni durum, eğitim durumu, gelir durumu yaşanan yer ile ilgili yapılan sorgulamada iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 4.1).



Tablo 4.1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

		ASU (-)	ASU (+)	p, t, χ^2
Yaş		20.54±11.10	41.25±12.00	p=0.762
Cinsiyet %	Kadın	62.1	57.1	p=0.623
	Erkek	37.9	42.9	
VKİ n(%)	18.5 altı	2 (%1.5)	0 (0)	p=0.947 $\chi^2=0.47$
	18.5-24.99	39 (29.5)	8 (28.6)	
	25.00 ve üzeri	47 (35.6)	10 (35.7)	
	30 ve üzeri	44 (33.3)	10 (35.7)	
	Ortalama	27.8	28.69	p=0.411, t=0.82
Meslek n(%)	Ev Hanımı	70 (53.0)	12 (42.9)	p=0.748 $\chi^2=1.93$
	Çalışan	46 (34.8)	11 (39.3)	
	Emekli	8 (6.1)	2 (7.1)	
	İşsiz	1 (8)	0 (0)	
	Öğrenci	7 (5.3)	3 (10.7)	
Medeni Durum n(%)	Evli	114 (86.4)	22 (78.6)	p=0.076 $\chi^2=5.16$
	Bekâr	18 (13.6)	5 (17.9)	
	Dul	0 (0)	1 (3.6)	
Eğitim Durumu n(%)	Okur-yazar değil	2 (1.5)	3 (10.7)	p=0.030 $\chi^2=10.71$
	Okur-yazar	2 (1.5)	0 (0)	
	İlköğretim	64 (48.5)	7 (25.0)	
	Lise	44 (33.3)	12 (42.9)	
	Üniversite	20 (15.2)	6 (21.4)	
Gelir Durumu n(%)	1000 altı	4 (3)	0 (0)	p=0.543 $\chi^2=2.14$
	1000-2000	92 (69.7)	22 (78.6)	
	2000-4000	25 (18.9)	3 (10.7)	
	4000 yukarısı	11 (8.3)	3 (10.7)	
Yaşanılan Yer n(%)	Kırsal	13 (9.8)	1 (3.6)	p=0.467
	Kentsel	119 (90.2)	27 (96.4)	

Gruplar kalsiyum tüketimi, günlük sıvı alım miktarı, sekonder hastalıklar, D vitamini kullanımı, bifosfonat kullanımı açısından karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

		ASU (-)	ASU (+)	p, χ^2
Kalsiyum İçeriği n (%)	Fakir	41 (31.1)	10 (35.7)	p=0.552 $\chi^2=1.19$
	Orta	57 (43.2)	9 (32.1)	
	Zengin	34 (25.8)	9 (32.1)	
Sıvı Miktarı n (%)	1 lt altı	47 (35.6)	8 (28.6)	p=0.164 $\chi^2=5.10$
	1-2 lt	67 (50.8)	13 (46.4)	
	2-3 lt	10 (7.6)	6 (21.4)	
	3 lt üstü	8 (6.1)	1 (3.6)	
Sekonder Hastalıklar n (%)	Yok	98 (74.2)	20 (71.4)	p=0.876 $\chi^2=4.48$
	DM ¹	4 (3)	0 (0)	
	HT ²	8 (6.1)	4 (14.3)	
	Astım	5 (3.8)	1 (3.6)	
	TH ³	7 (5.3)	1 (3.6)	
	Diğer	2 (1.5)	1 (3.6)	
	DM, HT	4 (3.0)	1 (3.6)	
	HT, TH	1 (0.8)	0 (0)	
	HT, Astım	1 (0.8)	0 (0)	
	HT, DM, TH	2 (1.5)	0 (0)	
Osteoporoz ilaç kullanımı n (%)	Yok	47 (35.6)	8 (28.6)	p=0.763 $\chi^2=0.76$
	D vitamini	78 (59.1)	19 (67.9)	
	Bifosfonat, Kalsiyum	7 (5.3)	1 (3.6)	

1=Diabetes Mellitus, 2=Hipertansiyon, 3=Tiroid Hastalıkları

Gruplar soygeçmişinde AS öyküsü, soygeçmişinde taş öyküsü, kullanılan ilaç çeşitleri(NSAİİ, biyolojik ajan), AS aksiyel ve periferik tutulum tipi, ekstraartiküler bulgular, görüntüleme çeşitleri, HLA-B27 açısından karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

		ASU (-)	ASU (+)	p, χ^2
Soygeçmişte AS n (%)	Var	79 (59.8)	19 (67.9)	p=0.462 $\chi^2=0.62$
	Yok	53 (40.2)	9 (32.1)	
Soygeçmişte Taş, n (%)	Var	78 (59.1)	12 (42.9)	p=0.116 $\chi^2=2.47$
	Yok	54 (40.9)	16 (57.1)	
İlaç Öyküsü n (%)	Yok	3 (2.3)	0 (0)	p=0.609 $\chi^2=0.99$
	NSAİİ, DMARD	49 (37.1)	9 (32.1)	
	Biyolojik ajan	80 (60.6)	19 (67.9)	
Tutulum Tipi n (%)	Aksiyel Ağırlıklı	115 (87.1)	24 (85.7)	p=0.766
	Periferik Ağırlıklı	17 (12.9)	4 (14.3)	
Ekstraartiküler Tutulum n (%)	Yok	118 (82.5)	25 (17.5)	p=0.853 $\chi^2=0.78$
	Üveit	11 (78.6)	3 (21.4)	
	İBH ¹	1 (100)	0 (0)	
	Psöriyazis	2 (100)	0 (0)	
Görüntüleme n (%)	MR	92 (69.7)	19 (67.9)	p=0.914 $\chi^2=0.52$
	X-Ray	1 (0.8)	0 (0)	
	MR, X-Ray	38 (28.8)	9 (32.1)	
	Yok	1 (0.8)	0 (0)	
HLA-B27 n (%)	Negatif	48 (36.4)	13 (46.4)	p=0.268 $\chi^2=2.63$
	Pozitif	44 (33.3)	5 (17.9)	
	Çalışılmamış	40 (30.3)	10 (35.7)	

1: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Hastaların taş öyküleri incelendiğinde ASU (+) grubun %60.7'sinde, ASU (-) grubun %19.7'sinde pozitif taş öyküsü tespit edilmiş olup elde edilen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma Gruplarının Taş Öyküsü Bulguları

		ASU (-)	ASU (+)	p, χ^2
Taş öyküsü n(%)	Yok	96(72.7)	10 (35.7)	p=0.001 $\chi^2=19.77$
	Var	26 (19.7)	17 (60.7)	
	Semptom	10 (7.6)	1 (3.6)	

Çalışmaya dahil edilen 160 AS tanılı hasta gruplara ayrılmadan taş öyküsü ve ürolitiazis şikayetleri (renal kolik, dizüri, hematüri gibi) açısından değerlendirildiğinde %26.9 taş öyküsü pozitif, %6.9 ürolitiazis şikayeti pozitif olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma Gruplarının Taş Öyküsü Bulguları

	n	%
Taş öyküsü yok	106	66.3
Taş öyküsü var	43	26.9
Ürolitiazis Şikayetleri	11	6.9

Gruplar hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmasa da ASU(+) grupta daha uzun hastalık süresi tespit edildi (hastalık süre ortalaması 97.35 aya karşı 78.99) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Çalışma Gruplarının Hastalık Süre Bulguları

	n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
ASU (-)	132	78.99	48.00	1.00	540.00	p=0.644
ASU (+)	28	97.35	60.00	2.00	372.00	

Gruplar arasında ilaç kullanım çeşitliliği açısından sonuçlar benzer bulunmuş ve NSAİİ kullanım süresi ile istatistiksel fark tespit edilmemiş olmakla beraber ASU (+) grupta NSAİİ kullanım süresi daha uzun bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma Gruplarının NSAİİ Kullanım Süre Bulguları

	n	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
ASU (-)	74	46.68	24.00	1.00	360.00	p=0.442
ASU (+)	16	68.62	48.00	1.00	300.00	

4.2. Çalışma Gruplarının Kan Örnekleri İstatistiklerinin Değerlendirmesi

İki grup kan ürik asit, kreatinin, ALP, kalsiyum, fosfor, magnezyum, D vitamini, PTH değerleri açısından kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla beraber ASU(+) grupta kalsiyum, D vitamini, PTH, IgA ortalaması daha yüksek bulunurken fosfor değerleri daha düşük tespit edildi. Gruplar CRP, ESH ve IgA açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışma Gruplarının Kan Parametre Bulguları

	ASU	n	Ortalama±SD	Minimum	Maximum	p, t
Ürik asit	Yok	132	4.66±1.15	2.20	8.80	p=0.19
	Var	28	5.00±1.26	2.40	8.10	
Kreatinin	Yok	132	0.74±0.17	0.41	1.39	t=0.58
	Var	28	0.76±0.13	0.56	1.02	p=0,56
ALP	Yok	132	70.97±25.68	14.00	195.00	p=0,83
	Var	28	69.14±13.18	42.00	96.00	
Kalsiyum	Yok	132	9.50±0.42	8.28	10,52	t=1.18
	Var	28	9.60±0.40	8.84	10.43	p=0.23
Fosfor	Yok	132	3.10±0.47	1.49	4.10	t=0.53
	Var	28	3.05±0.54	1.73	4.01	p=0,59
Mg	Yok	132	2.02±0.20	1.63	3.17	t=0.71
	Var	28	1.99±0.18	1.70	2.40	p=0.47
D vitamini	Yok	132	31.23±15.05	6.54	70.00	p=0.85
	Var	28	33.30±12.72	7.11	60.15	
PTH	Yok	132	34.41±14.93	9.30	102.00	p=0.302
	Var	28	37.67±22.45	15.85	115.90	
CRP	Yok	132	6.73±10.90	1.00	78.60	p=0.75
	Var	28	5.61±9.64	1.37	53.60	
ESH	Yok	132	15.57±14.02	1.00	77.00	p=0.45
	Var	28	13.53±12.16	1.00	51.00	
IgA	Yok	132	215.95±108.64	46.10	635.00	p=0.99
	Var	28	216.09±105.35	62.70	502.00	

4.3. Çalışma Gruplarının İdrar Örnekleri İstatistiklerinin Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 24 saatlik idrarda değerlendirilen kalsiyum ve ürik asit değerleri ASU(+) grupta daha yüksek tespit edilmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İdrar pH ve idrar dansitesi de iki grup için benzer olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma Gruplarının İdrar Örnekleri Bulguları

	ASU	n	Ortalama±SD	Minimum	Maximum	p, t
İdrar pH	Yok	132	6.18±0.80	5.00	9.00	t=0.23
	Var	28	6.14±0.70	5.00	8.00	p=0.81
İdrar Dansite	Yok	132	1.01±0.011	1.00	1.10	t=0.08
	Var	28	1.01±0.007	1.01	1.03	p=0.93
24 Saat Ca	Yok	132	171.34±101.87	19.60	548.60	p=0,085
	Var	28	216.31±119.61	44.80	430.10	
24 Saat Ürik Asit	Yok	132	33.79±18.03	5.60	124.80	p=0.706
	Var	28	44.96±58.06	8.20	290.00	

Gruplar arasında TİT kimyasal özelliklerinden hemoglobin, lökosit mikroskobik özelliklerinden de eritrosit, lökosit, kalsiyum oksalat monohidrat kristali, kalsiyum oksalat dihidrat kristali, fosfat kristali, ürik asit kristali, yassı epitel açısından kıyasladığında sonuçlar benzer olarak bulundu (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Çalışma Gruplarının TİT Bulguları

		ASU (-)	ASU (+)	p, χ^2
Hemoglobin n (%)	Yok	90 (80.4)	22 (19.6)	p=0.286
	Var	42 (87.5)	6 (12.5)	$\chi^2=1.18$
Lökosit n (%)	Yok	110 (82.1)	24 (17.9)	p=0.87
	Var	21 (84.0)	4 (16.0)	$\chi^2=0.26$
İdrar Mikroskobu n (%)	Yok	53 (84.1)	10 (15.9)	p=0.679 $\chi^2=1.51$
	Eritrosit	8 (80.0)	5 (20.0)	
	Lökosit	42 (85.7)	7 (14.3)	
	Eritrosit, Lökosit	29 (76.3)	9 (23.7)	
Kalsiyum oksalat monohidrat, n (%)	Yok	129 (82.7)	27 (17.3)	p=0.54
	Var	3 (75.0)	1 (25.0)	
Kalsiyum oksalat dihidrat, n (%)	Yok	130 (82.8)	27 (17.2)	p=0.44
	Var	2 (66.7)	1 (33.3)	
Fosfat n (%)	Yok	132 (83.0)	27 (17.0)	p=0.125
	Var	0 (0)	1 (100)	
Ürik Asit n (%)	Yok	132 (82.5)	28 (17.5)	
	Var	132 (82.5)	28 (17.5)	
Yassı Epitel n (%)	Yok	58 (78.4)	16 (21.6)	p=0.203
	Var	74 (86.0)	12 (14)	$\chi^2=1.62$

4.4. Çalışma Gruplarının Hastalık Değerlendirme Ölçekleri İstatistik Sonuçları

AS tanılı hastaların hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAİ ve fonksiyonel durumun tespiti için BASFİ ölçekleri kullanıldı. Her iki grupta fark istatistiksel anlamlığa ulaşmadı (Tablo 4.11) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Çalışma Gruplarının Hastalık Değerlendirme Ölçek Bulguları

		ASU (-)	ASU (+)	
BASDAİ n(%)	4'ün altı	81 (81.0)	19 (19.0)	p=0.519
	4 ve üzeri	51 (85.0)	9 (15)	$\chi^2=0.41$
BASFİ n(%)	4'ün altı	72 (80.0)	18 (20.0)	p= 0.345
	4 ve üzeri	60 (85.7)	10 (14.3)	$\chi^2=0.89$

Tablo 4.12. Çalışma Gruplarının Hastalık Değerlendirme Ölçek Bulguları

	ASU	n	Ortalama±SD	Minimum	Maximum	
BASDAİ	Yok	132	3.49±1.91	0.00	9.00	p=0.2
	Var	28	2.97±1.68	0.00	8.00	
BASFİ	Yok	132	3.76±2.16	0.00	8.50	p=0,1
	Var	28	3.12±2.13	0.00	8.30	

5. TARTIŞMA

AS aksiyel iskeleti, entezis bölgelerini, bazen periferik eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1). AS'de başta üveit olmak üzere daha az sıklıkla kardiyak, pulmoner ve renal hastalık gibi ekstraartiküler bulgular görülebilir (3).

AS'li hastalarda renal tutulum biçimleri sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİİ ve antiromatizmal ilaç kullanımına bağlı nefropati ve glomerulonefrittir (4–7). AS'de renal tutulumun prevalansı mikroskopik hematüri ve mikroskopik proteinüri de dahil olmak üzere tüm renal patolojiler toplandığında sıklığın %10-30 civarında olduğu düşünülmektedir (22). En sık renal tutulum tipi AS'li hastaların %4-9'unda görülen renal amiloidozdur (5). Prevalansı tam olarak bilinmemesine rağmen IgA nefropatisi de iyi tanımlanmış bir patolojidir (4–6).

AS tanılı hastalarda ürolitiazis riskini artıran çeşitli sebepler öne sürülmektedir. Bunların içinde en önce SpA'nın bir hastalık grubu olarak nefrolitiazis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14). Diğer sebepler ise spinal immobilizasyonun neden olduğu kemik remodelingi, hastalığın etiolojisinde de rol oynayan kalsiyum metabolizmasını değiştiren inflamatuvar sitokinler, yeni kemik oluşumları, uzun süreli NSAİİ kullanımı, renal hastalıkların neden olduğu renal rezorpsiyon, ANKH mutasyonu gibi genetik mutasyonlar, klinik (AS'nin %15) ve subklinik (AS'nin %60) barsak inflamasyonuna bağlı intestinal emilim bozuklukları olduğu öne sürülmektedir (4–6,11,15–25).

Çalışmamızda öncelikle hedefimiz AS'li hastalarda ürolitiazis sıklığını araştırmak olup ayrıca böbrek taşı oluşumunda kan ve idrar biyokimyasal değişkenlerinin rolünün incelenmesidir. Bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde sağlıklı popülasyona göre hasta grupta artmış taş sıklığı bulunmuştur. Korkmaz ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmaya 83 AS tanılı hasta, 72 behçet hastası, 92 sağlıklı kontrol alınmış olup taş sıklığı AS' li hastalarda %25, behçet hastalarında %5.5, sağlıklı kontrollerde %3.3; Fallahi ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada 163 AS tanılı hasta alınmış ve 2007 yılında İran popülasyonunda taş sıklığı ile yapılmış çalışmayla karşılaştırma sonucu AS'li hastalarda %11.7, normal popülasyonda %5.7 oranında ürolitiazis tespit

edilmişlerdir. Canales ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmaya 79 SpA hastası ve 64 RA tanılı hasta alınmış ve SpA'lı grupta %29.11, RA grubunda %12.5 renal taş sıklığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise 160 AS tanılı hastada % 17.5 oranında ürolitiazis tespit edilmiş olup ülkemizde ürolitiazis prevalans çalışmalarında normal popülasyonda bu oran %11.1' dir (110). Araştırmamızda hastalar çalışmaya dahil edildiklerinde taş varlığı ultrasonografi ile tespit edilmiş olup hastalar taş öyküsü açısından sorgulandığında ise ürolitiazis sıklığı % 26.9 olarak bulunmuştur.

Ürolitiazis ile daha önceden ülkemizde yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı eşit tespit edilmiş olup hastalığın ilerleyen yaşla insidansının arttığı en çok 30 ile 60 yaşları arasında görüldüğü belirtilmiştir (110,111). Çalışmaya alınan AS tanılı hastalardan ultrasonografi sonucuna göre ayrılan 2 grup verileri elde edildikten sonraki yapılan analizlerde yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü. Yaş ortalaması taş saptanan grupta diğer gruba kıyasla daha yüksek(41.25 ± 12.00 yıla karşılık 20.54 ± 11.10 yıl) tespit edildi.

Metabolik sendrom komponentlerinden biri olan obezitenin taş hastalığı gelişiminde önemli faktörden biri olduğu belirtilmiş. Obezitenin taş oluşumuna etkisi birçok yönden olabilmektedir. Obez insanlarda besinlerin aşırı tüketimi sonucu olarak kalsiyum, oksalat ve ürik asit alımı artmaktadır. Bu maddelerin idrarla atımının artması sonucu taş oluşma riski artmaktadır (8,145,146). Çalışmamızda VKİ sonuçlarına göre yapılan sınıflandırma sonucunda iki grup arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bununla beraber VKİ ortalaması taşlı grupta diğer gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir (28.69 'a karşılık 27.83).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik ve düşük eğitim düzeylerinde taş hastalığı prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Eğitim düzeyi yaşam şeklini ve beslenme alışkanlıklarını etkileyen bir faktör olduğundan taş oluşum riskinde de etkili olduğu düşünülmektedir (147). Çalışmamızda gelir durumu değerlendirmesinde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

Beslenme tipi değerlendirmesinde daha önce yapılmış çalışmalarda kalsiyum alımı özellikle de süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi idrarda kalsiyum yoğunluğunun artmasına ve taş oluşumuna sebep olabildiği belirtilmiştir. Standart diyetle günlük 2.5 litre sıvı eklenmesi idrar volümünü artırmıştır. Aşırı su alımının idrar volümünü

artırarak dilüe idrar oluşumunu ve diürezisi artırması nedeniyle kristallerin üriner traktı daha hızlı terk etmesi taş oluşumunu engellediği bilinmektedir (116,123,148). Araştırmamızda kalsiyum tüketimi ve sıvı alım miktarı değerlendirmesinde gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bununla beraber 3 litre üzeri sıvı tüketim oranı taşsız grupta, kalsiyumdan zengin beslenme oranı da taşlı grupta daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Mesleki durum fiziksel aktivite ile yakından ilişkilidir. Ürolitiazis daha çok masa başı iş yapan kişilerde, çalışmama ve daha çok immobilizasyon durumlarında aktif görevi olanlara göre daha sıktır (106,122). Çalışmamızda gruplar arasında meslek açısından fark tespit edilememiştir.

Metabolik sendrom komponentlerinden diyabet, hipertansiyon; poligenik gen defektleri, familial renal tubüler asidoz, sistinüri, ksantinüri gibi kalıtsal hastalıklar; bağırsak hastalıkları; kalsiyum dengesinde bozukluklara yol açan hastalıklardan primer hiperparatiroidizm tekrarlayan taş hastalığına neden olan etiyolojik etkenlerdendir (8,117–120). Biz de bu sebeple çalışmamızda olası taş sebepleri açısından yaptığımız sorgulamada Jakobsen ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmaya benzer şekilde iki grup karşılaştırmasında sekonder hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik.

Literatürde kalsiyum ve D vitamini replasmanı ile yapılmış çalışmada ne 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ne de taş oluşum riski ile artış saptanamazken bifosfonat kullanımının taş oluşumunu azalttığına dair veriler bulunmaktadır (149,150). Çalışmamızda ise D vitamin, kalsiyum ve bifosfonat kullanımını açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edemedik fakat ASU(+) grupta D vitamin kullanım oranını daha yüksek bulduk.

Nefrolitiazisli hastalarda ilk taş oluşumundan sonraki dönemde tekrar taş oluşumu %10'unda ilk yıl, % 50'sinde 10 yıl içinde ve %98'inde 25 yıl içinde gözlenmektedir (151). Böbrek taşı hastalarında rekürrens oranı ilk taş oluşumundan itibaren 5 yıllık süre içerisinde % 50'den daha fazladır (125). Bizim araştırmamızda literatüre benzer şekilde taş öyküsü ASU(+) grupta ASU(-) gruba kıyasla daha sık olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,001**).

Üriner sistem taş hastalığı olanların %25'inde aile hikayesi olduğu, ailesinde taş hastalığı olanlarda çevresel ve diyetle ilgili faktörler engellense de taş hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Taş hastalığında poligenik gen defektleri, familial renal tubüler asidoz, sistinüri, ksantinüri göze çarpan nadir kalıtsal hastalıklardır. Hiperürikozüri, hiperürisemi, gut, böbrek yetmezliği, ve böbrek taşı oluşumunda da birçok monogenik mutasyonlar tanımlanmıştır fakat genetik yatkınlık çalışmaları tam bir sonuca varamamıştır (113,117,130). Yaptığımız araştırmada literatürün aksine iki grup arasında istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edemedik.

Gruplar arasında hastalık süresi sonuçları incelendiğinde anlamlı farklılık tespit edilemese de ASU(+) grupta ASU(-) gruba göre daha uzun hastalık süresi olduğu gördük (97.35 aya karşılık 78.99 ay). Benzer şekilde Fallahi ve ekibi (144), Gönüllü ve ekibi (152) AS'li hastalarda yaptığı çalışmalarda ürolitiazis olan hastaların daha uzun hastalık süresine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

AS'li hastalarda NSAİİ ve antiromatizmal ilaç kullanımına bağlı nefropati görülebilmektedir (4-7). NSAİİ'e bağlı nefrotoksisite, intertisyel nefrit, nefrotik proteinüri ve akut böbrek yetmezliği şeklinde komplikasyonlar görülebilir (4). NSAİİ kemik fraktürü olan hastalarda kemik iyileşmesini uyarırken fraktür olmayan hastalarda uzun süre kullanımın normal kemik turnoverını bozduğu ifade edilmiştir (16). AS'li hastalarda Gönüllü ve ekibinin yaptığı çalışmada taşlı hastalarda NSAİİ kullanım süresi daha uzun tespit edilmiştir (152). Çalışmamızda iki hastalık grubu arasında NSAİİ ilaç kullanım süresi açısından bakıldığında ASU(+) grupta diğer grupla karşılaştırıldığında daha uzun NSAİİ kullanım süresine sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. TNF- α kemik yıkımında etkin bir sitokin olup hiperkalsiüri sonuçta taş oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (153) Çalışma gruplarımızda SSZ ve anti-TNF α kullanma oranları benzerdi.

AS'de ekstraartiküler bulgular ve taş ilişkisinin incelendiği çalışmalarda anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Lui ve ekibinin (16) yaptığı çalışmada üveit sıklığı taşsız grupta, crohn hastalığı taşlı grupta; Gönüllü ve arkadaşlarının (152) yaptığı çalışmada ise üveit taşlı grupta daha sık saptanmıştır. Biz de çalışmamızda iki

grup arası ekstraartiküler bulgular açısından fark tespit edemedik ancak üveit taşsız grupta daha yüksek oranda seyretmekteydi.

AS aksiyel ve periferik tutulum açısından yapılan değerlendirmelerde Lui ve ekibi (16) taşlı grupta periferik artrit sıklığını daha yüksek tespit etmiştir. Bununla beraber bizim çalışmamızda her iki grupta aksiyel ve periferik tutulum oranları benzerdi.

HLA-B27 pozitif hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği, radyolojik olarak progresyonun daha kötü olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (81,154). Lui ve ekibi (16) hastalığı aktif seyreden hastalarda taş oluşum sıklığına dikkat çekmişlerdir ancak taşsız grupta HLA-B27 pozitifliği daha yüksek oranda bulmuşlardır. Benzer şekilde biz de çalışmamızda taşsız grupta HLA-B27 pozitifliği daha yüksek oranda bulunurken gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik.

Üriner sistem taşlarının %80'ini kalsiyum taşları oluşturmaktadır (127). Kalsiyum taşlarının patofizyolojik mekanizmaları komplekstir. Bu mekanizmalar içinde idrar volümünde azalma, hiperkalsiüri, hiperürükozüri, hipositratüri, hiperokzalüri, hipomagnezüri ve idrar pH anormallikleri mevcuttur (128) Renal taşların çoğunlukla kalsiyum kaynaklı olduğu gösterilmesi sebebiyle biz de çalışmamızda iki grup arasında hem kan kalsiyum değeri hem de idrar kalsiyum atılımını karşılaştırdık. Kan kalsiyumun değerlendirildiği çalışmalarda Gönüllü ve ekibi(152) taşlı gruptaki kan kalsiyum değerlerini anlamlı bulurken Korkmaz ve ekibi (12) fark tespit edememiştir. Biz de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edememekle beraber taşlı grupta kan kalsiyum değerlerini yüksek bulduk.

Kemik metabolizması ile kalsiyum dışında fosfor, parathormon, D vitamini, ALP de önemlidir. (155). Primer hiperparatroidizm tekrarlayan taş hastalığına neden olan etiyolojik etkenlerden biridir (119). Bu değerlendirmelerin yapıldığı bir çalışmada (152) taşlı grupta PTH yüksek ona paralel fosfor düşüklüğü tespit edilirken başka bir çalışmada(12) taşlı grupta PTH yüksekliği tespit edilmiş ama anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda ise parathormon ve D vitamini taşlı grupta yüksek bulunurken fosfor düşük bulundu ve bu farklar istatistiksel olarak

anlamli değerlendirilmemiştir. ALP değerlerinin istatiks el analizinde ise gruplar arası anlamli farklılık tespit edemedik.

Taş etiyo lojisinde hem kalsiyum taşı hem de ürik asit taşlarının oluşumu için hiperürükosemi önemli rol oynamaktadır (127,128). Çalışmamızda Korkmaz ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmaya benzer şekilde gruplar arası ürik asit açısından fark tespit edemedik. Kalsiyum taşları özellikle de kalsiyum oksalat taşları etiyo lojisinde hipomagnezemi yer almaktadır (128,130). Çalışmamızda Mg açısından yapılan değerlendirmede gruplar arası istatiks el anlamli fark tespit edemedik .

Renal taşlı hastaların % 30-60'ında hiperkalsiüri (129) saptanması sebebiyle biz de çalışmamızda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı değerlendirdik. Daha önce yapılmış iki çalışma ile benzer şekilde (12,152) taşlı grupta kalsiyum atılımı daha yüksek tespit etmekle beraber istatiks el olarak anlamli fark bulamadık. Hem ürik asit taşlarına hem de kalsiyum taşlarına eşlik eden hiperürüközürin (127,128) tespiti için 24 saatlik idrarda yapılan ürik asit değerlendirmesinde ürik asit atılımını taşlı grupta daha yüksek tespit etmekle beraber istatiks el olarak anlamli farklılığa ulaşmadık. Bu sonuç Korkmaz ve arkadaşlarının (12) yapmış olduğu çalışma ile benzerdi

Kalsiyum taş etiyo lojisinde de belirtildiği gibi taş oluşumu mekanizmaları arasında idrar pH yer almaktadır (128). İdrarın hem asidik hem de çok alkalik olması taş oluşumunun önemli nedenlerdendir (127). Bu sebeple bizde çalışmamızda idrar pH değerlerini inceledik. Daha önce yapılan tezle uyumlu olarak gruplar arası fark tespit edemedik (156). Düşük osmolarite ve düşük dansite bazı idrar moleküllerinin lizisini indükler (157). Çalışmamızda gruplar arası idrar dansitesi sonuçları benzerdi.

TİT'de mikroskobik hematüri sıklıkla saptanır, enfeksiyon eşlik ediyor ise piyüri, bakteriüri, nadiren de kristalüri tespit edilebilir (136). Çalışmamızda farklı taş çeşitleri açısından TİT mikroskobi değerlendirmesinde bakılan kalsiyum mono-oksalat, kalsiyum di-oksalat, fosfat, ürik asit kristali için iki grup arasında farklılık tespit edilemedi. Ürolitiazis tanısında yardımcı tetkiklerden idrar kimyasal analizde hemoglobin, lökosit; mikroskobik analizde lökosit ve eritrosit kullanılmaktadır. Korkmaz ve arkadaşları(12) taşlı grupta hematüri değerlendirmesini anlamli tespit ederken bizim çalışmamızda grup sonuçları benzer olarak bulunmuştur.

AS'li hastaların renal tutulumlarından biri de IgA nefropatisidir. Serum IgA düzeyi genellikle diğer akut faz reaktanları ile korele şekilde hafif-orta derecede artmış bulunur (31). Lee ve ekibi yaptıkları çalışma sonucunda AS'li hastalarda IgA seviyelerinin renal hastalıklar için yol gösterici olabileceğini ifade etmişlerdir (22) Ardıçoğlu ve arkadaşları (158) IgA düzeylerindeki artışın, hastalığın aktif fazı sırasında gastrointestinal sistemde ortaya çıkan enterobakteriyel antijenik uyarının bir işareti olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir çalışmada enterobakteriyel uyarı ve sublinik kolitin İBH de olduğu gibi AS'de de bulunabileceği ve sonuçta IgA artışı ve hiperoksalüri yapabileceği söylenmiştir. İBH'de taş sıklığının normal popülasyondan fazla olduğu tespit edilmiştir. (159). Gönüllü ve arkadaşları (152) yaptığı çalışmada IgA değerlerini hem taşlı hem de taş öyküsü bulunan gruba göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da taşlı grupta IgA değerleri diğer gruba kıyasla daha yüksekti fakat istatikselsel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Hastalık aktivitesi değerlendirmesinde kan örneklerinden CRP ve ESH (78,79) anket olarak BASDAİ (85), hastalık fonsiyon açısından değerlendirmek için BASFİ (86) kullanılmaktadır. Korkmaz ve arkadaşları (12) CRP ve ESH değerlerini taşlı grupta daha yüksek bulup istatikselsel analizde anlamlı farklılık tespit etmişlerdi. Lee ve arkadaşları ile Fallahi ve arkadaşları taşlı grupta BASDAİ ve BASFİ skorlarını daha yüksek tespit etmişlerdir (16,144). Biz de hem kan örneklerinde CRP ve ESH değerlerini hem de BASDAI ve BASFI kullanarak iki grup arasında karşılaştırma yaptık. Ancak gruplar arasında çalışmaların aksine anlamlı fark tespit edemedik.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada AS tanılı hastalarda ürolitiazis sıklığı açısından yapılan incelemelerde normal popülasyona göre artmış sıklık tespit ettik. Taş öyküsü dışında ürolitiazis etyolojisinde yer alan olası diğer etkenlerin incelemesinde gruplar arası fark tespit edemedik. AS'li hastalarda ürolitiazisin ekstraartiküler tutulumlar arasında değerlendirilebilmesi amacıyla daha geniş serilerde, farklı diagnostik testler kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Taş varlığı tespitinde yapılacak ultrasonografi görüntülemesini eş zamanlı 2 kişi tarafından ayrı ayrı değerlendirilmesi çalışmanın niteliği açısından daha anlamlı olacağı kanaatindeyiz. AS hastaları takipleri sırasında ekstraartiküler tutulumlar açısından değerlendirilirken ürolitiazisin de göz önünde bulundurulması önemlidir.

Olası ürolitiazis riski açısından hastaların değerlendirilmesi ve taş oluşumunu önlemeye yönelik önerilerde bulunulmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmaların sonuçlarına göre;

1. AS tanımlı hastalarda ürolitiazis sıklığı normal popülasyona göre artmıştır.
2. Üriner sistem taş öyküsü ASU(+) grupta ASU(-) gruba kıyasla daha sık olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
3. ASU(+) grupta yaş ortalaması ASU(-) gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.
4. ASU(+) grupta VKİ ASU(-) gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.
5. Cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, sekonder hastalık, aile taş öyküsü, ekstraartiküler tutulumlar, aksiyel ve periferik tutulumlar açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir.
6. 3 litre üzeri sıvı tüketim oranı ASU(-) grupta, kalsiyumdan zengin beslenme oranı da ASU(+) grupta daha yüksek oranda bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.
7. Meslek açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir.
8. ASU(+) grupta D vitamin kullanım oranı daha yüksek olup D vitamin, kalsiyum ve bifosfonat kullanımını açısından gruplar arası istatistiksel fark tespit edilememiştir.
9. ASU(+) grupta ASU (-) gruba göre daha uzun hastalık süresi bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.
10. ASU(+) grupta ASU (-) gruba göre daha uzun NSAİİ kullanım süresi bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. SSZ ve anti-TNF α ilaç kullanma oranları gruplar arasında benzer bulunmuştur.
11. ASU(-) grupta HLA-B27 pozitifliği daha yüksek oranda bulunurken gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

12. ASU(+) grupta kan kalsiyum, D vitamin, PTH değerleri yüksek; fosfor değeri düşük bulunmuştur ancak gruplar arası istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

13. 24 saatlik idrar ürik asit ve kalsiyum değerleri ASU(+) grupta daha yüksek tespit etmekle beraber istatikselsel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir.

14. İdrar dansitesi, idrar pH, TİT mikroskopik ve kimyasal analizlerinde gruplar arası istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

15. ASU(+) grupta IgA değerleri ASU(-) gruba kıyasla daha yüksek bulunup istatikselsel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir.

16. CRP, ESH, BASDAİ ve BASFİ değerlendirmelerinde gruplar arası istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Gensler LS. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 6th ed. Elsevier Mosby; 2015. p. 946–50.
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369:1379–90.
3. 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.
4. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:19–23.
5. Nabokov A V, Shabunin MA, Smirnov A V. Renal involvement in ankylosing spondylitis (Bechterew’s disease). *Nephrol Dial Transplant*. 1996;1172–5.
6. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol*. 1998;17:524–30.
7. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara; 2011. p. 2241–61.
8. Binbay M, Yuruk E, Akman T, Sari E, Yazici O, Ugurlu IM, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey II: Role of metabolic syndrome components on urolithiasis. *Urol Res*. 2012;40:247–52.
9. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, Tomioka S, Tanaka M, Murakami S. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*. 2005;12:859–63.
10. Shih MT, Tang SH, Cha TL, Wu ST, Chiang JH, Chen WC. The Risk of Nephrolithiasis Among Patients With Ankylosing Spondylitis: a Population-Based Cohort Study. *Arch Rheumatol*. 2016;31:346–52.

11. Krag Jakobsen A, Jacobsson LTH, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is Nephrolithiasis an Unrecognized Extra- Articular Manifestation in Ankylosing Spondylitis? A Prospective Population- Based Swedish National Cohort Study with Matched General Population Comparator Subjects. 2014;1–14.
12. Korkmaz C, Özcan A, Akçar N, Korkmaz C, Özcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:389–92.
13. Ito S, Nozawa S, Ishikawa H, Tohyama C, Nakazono K, Murasawa A, et al. Renal stones in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24:2123–8.
14. 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.
15. Korkmaz C, Sayer JA. ANKH and renal stone formation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012;39:1756.
16. 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.
17. İncel NA, Gökoğlu F, Nacir B, İncel N. Bone and stone in ankylosing spondylitis: osteoporosis and urolithiasis. *Clin Rheumatol*. 2006;25:667–70.
18. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011;79:393–403.
19. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1999–2004.
20. Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. *Bone*. 1995;17:63–7.

21. Rimbaş M, Marinescu M, Voiosu MR, Băicuș CR, Caraiola S, Nicolau A, et al. Nsaid-induced deleterious effects on the proximal and mid small bowel in seronegative spondyloarthropathy patients. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1030–5.
22. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lim SJ, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: Prevalence, pathology, response to TNF-a blocker. *Rheumatol Int.* 2013;33:1689–92.
23. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-D’Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis - Frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:435–44.
24. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2443–8.
25. Hueppelshaeuser R, von Unruh GE, Habbig S, Beck BB, Buderus S, Hesse A, et al. Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn’s disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1103–9.
26. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist.* 1980;24:60–9.
27. Baeten D. Etiology, pathogenesis and pathophysiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology.* 6th ed. Elsevier Mosby; 2015. p. 951–9.
28. Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin Temel Özellikleri ve Ayırıcı Tanı ve Tedavisinin Genel Kriterleri. 2001;2:31–5.
29. Karagöz A. Spondiloartritlerin Ortak Özellikleri, Sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. In: Ataman S, Yalçın P, editors. *Romatoloji.* Ankara, Türkiye; 2012. p. 541–54.

30. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 Janua. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(Suppl 3:61–7.
31. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis : an overview. 2002;8–19.
32. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, D’Agostino MA, Dernis-Labous E, Berthelot JM, Duché A, et al. Phenotypic diversity is not determined by independent genetic factors in familial spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001;45:478–84.
33. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823–8.
34. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, et al. HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:892–901.
35. Allen RL, O’Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol.* 1999;162:5045–8.
36. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999;163:6665–70.
37. Turner MJ, DeLay ML, Bai S, Klenk E, Colbert RA. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: Implications for the pathogenesis of spondylarthrititis-like disease. *Arthritis Rheum.* 2007;56:215–23.

38. Payeli SK, Kollnberger S, Belaunzaran OM, Thiel M, McHugh K, Giles J, et al. Inhibiting HLA-B27 homodimer-driven immune cell inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3139–49.
39. Braun J, Sieper J. Cytokines and the immunopathology of the spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 1999;1:67–77.
40. Monnet D, Kadi A, Izac B, Lebrun N, Letourneur F, Zinovieva E, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:885–90.
41. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS One.* 2011;6:1–10.
42. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534–48.
43. Benneth PH BT. Population studies of the rheumatic diseases. In Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica; 1968. p. 456–7.
44. Kellgren JH, Jeffrey MR BJ. The epidemiology of chronic rheumatism. In Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1963. p. 326–7.
45. 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.
46. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000–8.
47. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25–31.

48. Deyo R, Tsui-Wu Y. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. Vol. 12, *Spine*. 1987. p. 264–268.
49. Weisman MH. *Inflammatory Back Pain*. 2013;38:501–12.
50. 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.
51. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613–4.
52. 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: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784–8.
53. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010;49:73–81.
54. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol*. 2001;28:2283–8.
55. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:233–7.
56. Jennings F, Lambert E, Fredericson M. Rheumatic diseases presenting as sports-related injuries. *Sports Med*. 2008;38:917–30.
57. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883–7.

58. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Nov;24:663–76.
59. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:292–8.
60. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review. *Pulm Med*. 2012;1–5.
61. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2005;44:1538–41.
62. Solak O, Fidan F, Dundar U, Turel A, Aycicek A, Kavuncu V, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2009;48:433–5.
63. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352:1137–40.
64. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:255–64.
65. Balint P V., 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.
66. 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.
67. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol*. 1991;18:1542–51.

68. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997;127:621–9.
69. Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala M V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167–72.
70. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2003;14:995–1000.
71. 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.
72. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, Van Der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006;26:234–9.
73. Levine DS, Forbat SM, Saifuddin A. MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Radiol.* 2004;59:400–13.
74. Ginsburg WW, Cohen MD, Miller GM, Bartleson JD. Posterior vertebral body erosion by arachnoid diverticula in cauda equina syndrome: an unusual manifestation of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1997;24:1417–20.
75. Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, Springer BD, Buchowski JM, Funches L, et al. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *J Spinal Disord.* 2001;14:427–33.
76. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol.* 1996;23:487–90.
77. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Care Res.* 2005;53:5–11.

78. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:971–4.
79. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:980–4.
80. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:710–7.
81. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1388–98.
82. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18–24.
83. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5 Suppl. 51):80–4.
84. Ozgocmen S. Ankilozan Spondilit Klinik ve Laboratuvar Bulguları. In: Ataman S, Yalçın P, editors. *Romatoloji.* Ankara, Türkiye; 2012. p. 597–606.
85. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286–91.
86. 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.

87. Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1990;17:946–50.
88. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: A quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:20–6.
89. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Cieza A, Stucki G, Khan MA, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis.* 2016;74:1–21.
90. Braun J, Baraliakos X. Imaging in Spondyloarthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman W, editors. *Rheumatology.* 6th ed. 2015. p. 960–9.
91. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:697–735.
92. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: Defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:910–5.
93. D’Agostino MA. Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:375–9.
94. Ozgocmen S., Ulusoy H. Spondiloartropatilerde Görüntüleme. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. *Romatoloji.* Ankara, Türkiye; 2012. p. 555–74.
95. Sieper J. Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME WM, editor. *Rheumatology.* 6. 2015. p. 970–85.
96. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896–904.

97. Akkoç Y. Basit Analjezikler ve Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2011. p. 779–801.
98. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756–65.
99. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:40–50.
100. Rudwaleit M, Sieper J. Infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5:1095–109.
101. Van Der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1572–7.
102. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136–46.
103. Inman RD, Davis JC, Van Der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402–12.
104. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47.

105. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978–91.
106. Menom M, Resnick M. Üriner sistem taş hastalıkları, etiyoloji, teşhis ve medikal tedavi. 8th ed. Tunç L, editor. İstanbul; 2005.
107. Hughes P. Kidney stones epidemiology. *Nephrology.* 2007;12(SUPPL. 1):26–30.
108. Tekin G, Ertan P, Horasan G, Berdeli A. SPP1 gene polymorphisms associated with nephrolithiasis in turkish pediatric patients. *Urol J.* 2012;9:640–7.
109. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5:101–6.
110. Muslumanoğlu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res.* 2011;39:309–14.
111. Sarıca K. Üriner Sistem Taş Hastalığı. Müslümanoğlu A, Esen T, Tefekli A, editors. 2007. 9-18 p.
112. Menon M, Resnick MI. Urinary Lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: Patrick C. Walsh. Sounders, editor. *Campbell's Urology.* 8th ed. 2002.
113. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1568–73.
114. Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM. Influence of season, age, and sex on renal stone formation in South Australia. *Med J Aust.* 1993;159:390–2.
115. Carreras EB. Title : Atomic Force Microscopy Study of Urolithiasis Evolution in Space Crews During Long-Term Missions. 2009;

116. 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.
117. Danpure CJ. Genetic disorders and urolithiasis. *Urol Clin North Am*. 2000;27:287–99.
118. Parks JH, Worcester EM, Corey O'Connor R, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003;63:255–65.
119. Kıraç M, Küpeli B, Çamtosun A Bİ. Tekrarlayan kalsiyum oksalat taş hastalıklarında saptanan paratiroid adenomunun önemi. *Türk Ürol Derg*. 2008;34:215–20.
120. Colella J, Kochis E, Galli B, Munver R. Urolithiasis/nephrolithiasis: what's it all about? *Urol Nurs*. 2005;25:427–48, 475, 449.
121. Fellström B, Danielson BG, Karlström B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B, et al. Effects of High Intake of Dietary Animal Protein on Mineral Metabolism and Urinary Supersaturation of Calcium Oxalate in Renal Stone Formers. *Br J Urol*. 1984;56:263–9.
122. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. the Risk of Kidney Stones. *JAMA*. 2013;293:455–62.
123. Abbagani S, Gundimeda SD, Varre S, Ponnala D, Mundluru HP. Kidney Stone Disease: Etiology and Evaluation. *Int J Appl Biol Pharm Technol*. 2010;1:175–82.
124. Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005;65:858–61.
125. Özkeçeli R, Satar N. Üriner sistem taş hastalığı. In: Arıkan N, Bedük Y, Anafarta K, editors. *Temel Üroloji*. 2007. p. 621–47.
126. Pin NT, Ling NY, Siang LH. Dehydration from outdoor work and urinary stones in a tropical environment. *Occup Med (Chic Ill)*. 1992;42:30–2.

127. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Üriner sistem taş hastalığı. In: Arıkan N, Bedük Y, Anafarta K, editors. Temel Üroloji. 4. 2011. p. 675–87.
128. Pak CYC. Etiology and Treatment of Urolithiasis. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:624–37.
129. Worcester EM, Coe FL. New Insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. 2009;292:342–51.
130. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1847–60.
131. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975;149:930–2.
132. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int.* 2004;66:777–85.
133. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Shafiee MA, Davids MR, Halperin ML. Recurrent uric acid stones. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2005;98:57–68.
134. 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.
135. Kopp JB, Miller KD, Mican JAM, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med.* 1997;127:119–25.
136. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *Br Med J.* 2007;334:468–72.
137. Stoller LM. Üriner Taş Hastalığı. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith Genel Üroloji.* İstanbul; 2004. p. 264.
138. Shokeir AA. Renal Colic : Pathophysiology , Diagnosis and Treatment. 2001;241–9.
139. Anderson KR, Smith RC. CT for the Evaluation of Flank Pain. *J Endourol.* 2001;15:25–30.

140. Fielding JR, Steele G, Fox LA, Heller H, Loughlin KR. Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: A replacement for excretory urography. *J Urol*. 1997;157:2071–3.
141. Yalçın V, Özkan B. Üriner sistem taslarında perkütan litotomi sınırları. In: Erözenci NA, Ataus S, editors. *Üroloji*. 2004. p. 439–49.
142. Wickham JEA. Extracorporeal shock wave treatment for kidney stones. *Br J Urol*. 1985;188–9.
143. Wendt-Nordahl G, Mut T, Krombach P, Michel MS, Knoll T. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? *Urol Res*. 2011;39:185–8.
144. Fallahi S, Jamshidi AR, Gharibdoost F, Mahmoudi M, Paragomi P, Nicknam MH, et al. Urolithiasis in ankylosing spondylitis: Correlation with Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) and Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI). *Casp J Intern Med*. 2012;3:508–13.
145. Taylor EN, Curhan GC. Body Size and 24-Hour Urine Composition. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:905–15.
146. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res*. 2008;36:303–7.
147. Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol*. 1991;20:200–3.
148. Siener R, Schade N, Nicolay C, Vonunruh G, Hesse A. The Efficacy of Dietary Intervention on Urinary Risk Factors for Stone Formation in Recurrent Calcium Oxalate Stone Patients. *J Urol*. 2005;173:1601–5.
149. Arrabal Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A. The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. *Arch Esp Urol*. 2007;60:745–54.

150. Haghghi A, Samimagham H, Gohardehi G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7:210–3.
151. Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G. Lithiasis and Risk Factors. *Urol Int.* 2007;79:8–15.
152. Gönüllü E, Bilge NŞY, Cansu DU, Bekmez M, Musmul A, Akçar N, et al. Risk factors for urolithiasis in patients with ankylosing spondylitis: a prospective case–control study. *Urolithiasis.* 2017;45:353–7.
153. Pfau A, Knauf F. Update on Nephrolithiasis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:973–85.
154. Akassou A, Bakri Y. Does HLA-B27 status influence ankylosing spondylitis phenotype? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018;11:1–6.
155. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol.* 2016;6:561–601.
156. Gönüllü E. Böbrek Taşı Olan Ankilozan Spondilitli Hastalarda Taşa Yol Açabilecek Risk Faktörlerinin Seri İncelemesi Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eskişehir; 2013.
157. Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E. *The Urinary Sediment.* New York; 1999.
158. Ardiçoğlu Ö, Atay MB, Ataoğlu H, Etiz N, Özenci H. Ig A antibodies to klebsiella in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1996;15:573–6.
159. Cury DB, Moss AC, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;139–42.

EKLER

EK-1. BASDAİ

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



EK-2. BASFI

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

8. Vücutunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10
KOLAY MÜMKÜN DEĞİL

EK-3. Hastalara Ait Sorgu Formu**ANKILOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA RENAL TAŞ SIKLIĞI**

	Tarih:
Ad-soyad:	
T.C:	
Yaş:	
Cinsiyet:	
Boy:	
Vücut Ağırlığı:	
Telefon:	
Mesleği:	
Medeni Durum:	
Eğitim Durumu:	
Gelir Durumu:	
Beslenme Tipi	
Yaşadığı yer:	
ÖZ-GEÇMİŞ:	
Başka hastalıklar ve kullanılan ilaçlar	
Osteoporoz	
Daha önceden taş düşürme öyküsü,	

Ankilozan spondilit tanılı akraba	
Böbrek taşı öyküsü olan akraba	
Ankilozan spondilit tanı süresi ve ilaç	
Ankilozan spondilit aksiyel/periferik	
Ankilozan spondilit ekstraartiküler tutulum:	
Görüntüleme:	
HLA-B27:	

Ürik Asit:	PTH:
Kreatinin:	D vit:
Ca:	CRP:
P:	Sedimentasyon:
Ig A:	Mg
ALP:	

TİT:	
24 saatlik idrar Ca:	
24 saatlik idrar Ürik asit:	

Üriner USG:	
BASDAI skor:	
BASFI skor:	

EK-4. Etik Kurul Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Ürolitiazis Sıklığının İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hasan Elden			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz.					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Ürolitiazis Sıklığının İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017-07/30	Tarih: 11.07.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Sarper Yılmaz


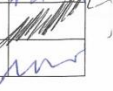

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Sarper Yılmaz	Plastik Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Ürolitiazis Sıklığının İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğrt. Gör. Mehmet Sevim	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyat Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

1 Haziran 1989 yılında Bor'da dünyaya geldi. 2007 yılında Niğde Anadolu Öğretmen Lisesi'nden 1. olarak mezun oldu. 2007 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2013 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Haziran 2014 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon asistanı olarak görevine devam etmektedir.

