

T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN VE RENAL
REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
SPONDİLOARTROPATİ SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur ÖZDEMİR

Ankara/2011

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN VE RENAL
REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
SPONDİLOARTROPATİ SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur ÖZDEMİR

Tez danışmanı

Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL

Ankara/2011

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı başta değerli hocam, bilim insanı Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım olan, bilgisinden, tecrubesinden ve ayrıntılı bakış açısından sürekli istifade ettiğim, güler yüzlü, sabırlı, değerli hocam Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren tüm kıymetli hocalarıma, kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm İç Hastalıkları uzmanlarına, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, benden sevgisini hiç eksik etmeyen nişanlım Gözde ARITICI'ya ve anneme, babama, kardeşim Dr.Oğuz ÖZDEMİR'e ve tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Dr.Osman SÜNGER arkadaşşıma sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uğur ÖZDEMİR

ÖZET

Giriş

Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) prevalansı, renal replasman tedavisi alan ve hemodiyaliz tedavisi alan hasta sayısı artmıştır. Hemodiyaliz tedavisi altında SDBY süreci uzadıkça hastalarda diyaliz ile ilişkili amiloidoz ve renal osteodistrofiye bağlı komplikasyonlarda artış görülmektedir. Diyaliz ile ilişkili amiloidoz’da beta-2 mikroglobülin’in eklemlerde birikimine bağlı enflamasyon sürecininin başladığı, beta-2 mikroglobülin’in osteoklastik aktiviteyi artırması, sekonder hiperparatiroidi ve diğer metabolik etkenler nedeniyle subkondral kemik destürüksiyonunun geliştiği bilinmektedir. Bu faktörlere bağlı olarak hastalarda destrüktif spondiloartropati (SpA) gelişebilmektedir. Bu çalışmada SDBY tanısı ile izlenen ve düzenli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda SpA sıklığı araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde SDBY tanısı ile izlenen ve rutin hemodiyaliz programında olan tüm hastaların alınması planlandı. Çalışmaya toplam 139 hemodiyaliz alan hasta dahil edildi.

Hastaların hepsinden tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, PTH, ALT, ferritin, albümin tetkikleri çalışıldı. Tüm hastalarda SpA ile ilişkili enflamatuvar eklem ağrısı araştırılmış ve enflamatuvar ağrısı olan hastalara karşılaştırmalı sakroiliyak grafi, her iki ayak lateral grafi çekildi. Direkt grafide şüpheli sakroiliyiti olan hastalar sakroiliyak MR veya BT tetkiki ile sakroiliyit açısından araştırıldı. Lateral ayak grafiğinde radyolojik olarak entezopati varlığı araştırıldı. Entez bölgelerindeki kabarıklık derecesine göre entezopati varlığı 4 evreye ayrılarak belirlendi. Hastalarda ESSG ve Amor Kriter Setlerine uygun olarak SpA sıklığı, SpA tanısı ile hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, radyolojik bulguları, klinik özellikleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular

Çalışmamızda 139 hemodiyaliz hastasının 39’unda SpA ile ilişkili enflamatuvar tipte eklem ağrısı vardı ve enflamatuvar tipte ağrının eklemlerdeki

dağılımı bel %72, sırt %62, boyun %56, kalça %56, omuz %68 bulundu. Grafi çekilen 44 hastanın 25'inde (%17,9) evre 1 ve üzeri sakroiliyit, 16'sında (%11,5) evre 2 ve üzeri sakroiliyit, 6'sında (%4,3) evre 3 sakroiliyit, 24'ünde (%54,5) evre 1 ve üzeri entezopati, 12'sinde (%27,2) evre 2 ve üzeri entezopati, sadece 1 (%2,2) hastada evre 3 entezopati tespit edilmiştir ve evre 4 entezopati tespit edilmemiştir.

Amor Kriter Setine göre 139 hastanın 23'ünde (%16,5), ESSG Kriter Setine göre 139 hastanın 24'ünde (%17,3), Amor ya da ESSG birlikte düşünüldüğünde 139 hastanın 29'unda (%20,8) SpA tespit edilmiştir. Serum PTH yüksekliği ile SpA tanısı arasında (Amor Kriter Seti için $P=0,027$, ESSG Kriter Seti için anlamlı ilişki bulunmamıştır) ve primer etyolojik nedenler içerisinde nefrolitiaz ile SpA tanısı arasında (Amor Kriter Seti için $p=0,015$, ESSG Kriter Seti için $p=0,017$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Hemodiyaliz süresinin uzunluğu ile SpA tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Amor Kriter seti için $p<0,001$, ESSG kriter seti için $p=0,035$). Evre 1 ve üzeri sakroiliyit varlığı ile tanı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,029$).

Sonuç

Bu çalışmada son SDBY olan hastalar arasında SpA sıklığı normal popülasyona göre oldukça fazla bulunmuştur. Diyaliz hastalarındaki SpA özellikle aksiyel tutulum göstermektedir. Diyaliz süresinin uzaması ve sekonder hiperparatiroidizm SDBY'de olan SpA için olası risk faktörleridir. SDBY olan hastalardaki SpA'da renal transplantasyon olası en etkili tedavi gibi görülmektedir, ancak bununla ilgili klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT

Introduction

End-stage renal disease (ESRD) prevalence, the number of patients receiving renal replacement treatment and hemodialysis treatment has increased recently in Turkey as it has so happened across the globe. As the ESRD process under hemodialysis treatment grow longer, the number of complications related to amiloidosis and renal osteodystraphy associated with dialysis has increased. The fact that beta-2 macroglobulin induces inflammation related to accumulation and increases osteoclastic activity in amiloidosis associated with dialysis, and secondary hyperparathyroidism along with the metabolic factors are known to be the reasons of subchondral bone destruction development. Depending on these factors destructive spondyloarthropathy (SpA) can develop in patients. The aim of this study was to investigate SpA prevalence among patients who regularly receive hemodialysis treatment and are diagnosed with ESRD.

Material and Method

All patients of Başkent University Faculty of Medicine and Hemodialysis Unit of Ankara Hospital who are diagnosed with ESRD and are in routine hemodialysis program were planned to take part in this study. In total 139 patients diagnosed with hemodialysis were included in the study.

Complete blood cell count, CPR, sedimentation, PHT, ALT, ferritine and albumin examinations from all patients were analyzed. Inflammatory joint pain related to SpA was researched on all patients. Comparative sacroiliac graphy and lateral graphies of both feet were taken from the patients with inflammatory pain. On direct graphy, patients with suspected sacroiliitis were examined with sacroiliac MR and CT scan for sacroiliitis. On lateral feet graphies, the existence of enthesopathy was searched radiologically. The existence of enthesopathy was divided into 4 stages and detected according to the bulging degree on the enthesis area. In accordance with ESSG and Amor Criteria Sets, the relation between SpA prevalence, SpA diagnosis in patients and their demographic characteristics, laboratory findings, radiological findings, clinical features was searched.

Findings

In our study 39 hemodialysis patients out of 139 had inflammatory joint pain related to SpA. Distributions of the inflammatory pain on joints were 72% for lumbar region, 62% for back, 56% for neck, 56% for hips, 68% for shoulders. Out of 44 patients whose graphies were taken, 25 patients (17.9%) were found to have 1st stage and higher sacroiliitis, 16 patients (11.5%) were found to have 2nd stage and higher sacroiliitis, 6 patients (4.3%) were found to have 3rd stage and higher sacroiliitis, 24 patients (54.5%) were found to have 1st stage and higher enthesopathy, 12 patients (27.2%) were found to have 2nd stage and higher enthesopathy, only 1 patient (2.2%) was found to have 3rd stage enthesopathy, and 4th stage enthesopathy was not observed.

According to Amor Criteria Set, out of 139 patients 23 of them (16.5%), according to ESSG Criteria Set out of 139 patients 24 of them (17.3%), and when Amor or ESSG sets were considered altogether out of 139 patients 29 of them (20.8%) were tested positive to SpA. A statistically meaningful relationship was found both between serum PHT level and SpA diagnosis (while $p=0.027$ for Amor Criteria Set, no meaningful relationship could be found for ESSG Criteria Set) and between nephrolithiasis among primary etiological causes and SpA diagnosis ($p=0.015$ for Amor Criteria Set and $p=0.017$ for ESSG Criteria Set). A statistically meaningful relationship was found between the duration of hemodialysis and SpA diagnosis ($p<0.001$ for Amor Criteria Set and $p=0.035$ for ESSG Criteria Set). A statistically meaningful relationship was also found between the existence of sacroiliitis on the 1st stage and higher ($p=0.029$).

Results

In this study SpA prevalence among patients with last ESRD was found to be considerably high compared to the normal population. SpA in dialysis patients particularly shows axial features. Long durations of dialysis and secondary hyperparathyroidism are possible risk factors for SpA in ESRD. Renal transplantation in SpA seems to be the most effective treatment for patients with ESRD; however, certain clinical trials need to be carried out in this respect.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflaması	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Epidemiyoloji	6
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı İnsidansı	6
2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı	7
2.2.3. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde İnsidans	8
2.2.4. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Prevalans	9
2.2.5. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde İnsidans ve Prevalansa Global Bakış	10
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Etiyoloji	10
2.3.1. Diyabet	11
A) Tip 1 Diyabet.....	11
B) Tip 2 diyabet.....	11
2.3.2. Hipertansiyon	12
2.3.3. Glomerülonefritler.....	13
2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Sonlanım	14
2.4.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları İle İlişkisi	14
2.4.2. Albüminüri ve Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları İle Olan İlişkisi.....	16
2.5. Kronik Böbrek Yetersizliği Patogenezi	17
2.6. Klinik Bulgular	17
2.6.1. Semptom ve Bulgular	17

A) Deri Bulguları.....	17
B) Kardiyovasküler Bulgular.....	18
C) Nörolojik Bulgular.....	18
D) Gastrointestinal Bulgular.....	19
E) Hematolojik Bulgular	19
F) Kemik Bulguları.....	20
G) Endokrin ve Metabolizma İle İlgili Bulgular	20
2.6.2. Laboratuvar Bulguları	21
2.7. Görüntüleme Yöntemleri	21
2.8. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi	21
2.8.1. Kronik Böbrek Hastalığında Progresyonun Yavaşlatılması.....	22
2.8.2. Üremik Komplikasyonların Tedavisi ve Engellenmesi.....	23
2.8.3. Renal Replasman Tedavisine Hazırlık	24
2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik Mineral Bozuklukları	24
2.9.1. Normal Fosfor Fizyolojisi	25
2.9.2. Kronik Böbrek Hastalığında Fosfor Anormallikleri	26
2.9.3. Normal Kalsiyum Fizyolojisi	27
2.9.4. Kronik Böbrek Hastalığında Kalsiyum Anormallikleri	28
2.9.5. D Vitamini	29
2.9.6. Paratiroid Hormon Fizyolojisi.....	29
2.9.7. Renal Osteodistrofi.....	30
2.9.8. Renal Osteodistrofide Patogenez.....	32
2.9.9. Renal Osteodistrofide Radyolojik Bulgular	36
2.9.10. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik Mineral Bozuklukları Tedavisi ...	36
A) Fosfat Kontrolü.....	36
B) Diyet Tedavisi.....	37
C) Fosfor Bağlayıcıların Kullanımı	37
D) Fosforun Diyalitik Temizlenmesinin Arttırılması	39
E) PTH Kontrolü	39
F) Evre 3-4 KBH Hastasında Yükselmiş PTH Tedavisi	40
G) Evre 5D KBH Hastasında Yükselmiş PTH Tedavisi – Kalsitriol ve D Vitamini Analogları	41

H) Evre 5D Kronik Böbrek Hastasında PTH Yüksekliğinin Tedavisi – Kalsimimetikler.....	41
I) PTH Yüksekliği Tedavisinde Paratiroidektomi	42
2.10. Diyaliz İle İlişkili Amiloidoz	42
2.10.1. Patogenez.....	43
2.10.2. Beta-2 Mikroglobülin Klirensi	43
2.10.3. Hemodiyaliz Membranları	44
2.10.4. Diyaliz Esnasında Beta-2 Mikroglobülin Üretimi.....	44
2.10.5. Reaktif Enflamasyonun Rolü	45
2.10.6. Beta-2 Mikroglobülinin Değişimi	45
2.10.7. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	46
A) Karpal Tünel Sendromu	46
B) Spondiloartropati	46
C) Kemik tutulumu	47
D) Gastrointestinal Tutulum	47
E) Diğer Organ Tutulumları	47
2.10.8. Beta-2 Mikroglobülin Serum Düzeyleri.....	47
2.10.9. Radyolojik Bulgular	48
2.10.10. Değerlendirme ve Tanı.....	48
2.10.11. Tedavide Cerrahi ve Analjezi.....	48
2.10.12. Tedavide Beta-2 Mikroglobülin Kliresninde Artış Sağlama.....	49
2.10.13. Tedavide Renal Transplantasyon	49
2.11. Spondiloartropati Tanımı	50
2.12. Spondiloartropatide HLA-B27'nin Önemi	50
2.13. Spondiloartropati Alt Grupları	51
2.13.1. Ankilozan Spondilit.....	51
2.13.2. Reaktif Artrit	55
2.13.3. Psöriyatik Artrit.....	55
2.13.4. Enteropatik Artrit	56
2.13.5. Undiferansiye Spondiloartropati	57
2.14. Spondiloartropatide Prevalans	57
2.15. Spondiloartropatide Kinik Bulgular.....	57

2.16. Spondiloartropatide Laboratuvar Testleri	59
2.17. Spondiloartropatide Görüntüleme	59
2.18. Spondiloartropati Tanısı	60
2.19. Klasifikasyon Kriterleri	61
2.20. Spondiloartropati Tedavisi	65
2.20.1. Sakroiliyit ve Spondilit Tedavisi	65
2.20.2. Oligoartrit ve/veya Entezit Tedavisi	65
2.20.3. Spondiloartropati Tedavisinde Klinik Araştırmalar ve Sonuçları	66
3. MATERYAL VE METOT	70
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	71
5. BULGULAR	72
5.1. Olguların Demografik Özellikleri	72
5.2. Olguların Klinik Özellikleri	73
5.3. Olguların Amor ve ESSG Kriter Setlerine Göre Spondiloartropati Tanı Durumları	77
5.4. Olguların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	77
5.5. Olguların Demografik Özellikleri İle Tanı Durumu Arasında İlişki	80
5.6. Olguların Radyolojik Özellikleri İle Tanı Durumu Arasında İlişki	82
6. TARTIŞMA	83
7. SONUÇ ÖNERİLER	88
8. KAYNAKLAR	89
9. EKLER	109
9.1. Etik Kurul Onayı	109
9.2. Aydınlatılmış Onay Formu	111

KISALTMALAR

KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
NKF-K/DOQI	“National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative”
GFR	“Glomerular Filtration Rate”
eGFR	“Estimated Glomerular Filtration Rate”
KDIGO	“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”
CARI	“Caring for Australians with Renal Impairment”
NICE	“National Health Service–National Institute for Health and Clinical Excellence”
MDRD	“Modifying Diet in Renal Disease”
CKD-EPI	“Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”
NHANES	“National Health and Nutrition Examination Survey”
USRDS	“U.S. Renal Data System”
HIV	“Human Immunodeficiency Virus”
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
MYH9	“Myosin Heavy Chain 9”
ARB	“Angiotensin Receptor Blocker”
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
SOAEİ	Steroid Olmayan Anti Enflematuvar İlaç
PTH	Parathormon
FGF23	“Fibroblast Growth Factor 23”
sFRP-4	“Secreted Frizzled Related Protein 4”
MEPE	“Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein”
TRPV5, TRPV6	“Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V 5, 6”
CaR	“Calcium Sensing Receptor”
RANK	“Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B”
OPG	Osteoprotegerin
MRI	“Magnetic Resonance Imaging”
SpA	Spondiloartropati, spondilartrit

AS	Ankilozan Spondilit
uSpA	Undiferansiye Spondiloartropati
BASDAI	”Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity”
BASFI	“Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index”
BASMI	“Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index”
CRP	C-Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ASAS	“Assessment in Ankylosing Spondylitis”
ESSG	“The European Spondyloarthropathy Study Group”
antiTNF	“anti Tumor Necrosis Factor”
COX-2	“Cyclooxygenase-2”
PASI	“Psoriasis Area and Severity Index”
DMARD	“Disease Mofiyng Anti Rheumatoid Drug”
RA	Romatoid Artrit
ReA	Reaktif Artrit
EBH	Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sakroiliyak grafi çekilen hastalarda sakroiliyit durumu	76
Şekil 2. Lateral ayak grafisi çekilen hastalarda entezopati durumu	76
Şekil 3. AMOR Kritlerine Göre Tanı Alan ve Almayan Grupların PTH Düzeylerinin Dağılımı	79
Şekil 4. AMOR Kritlerine Göre Tanı Alan ve Almayan Grupların Hemodiyaliz Süresi Yönünden Dağılımı	81
Şekil 5. ESSG Kritlerine Göre Tanı Alan ve Almayan Grupların Hemodiyaliz Süresi Yönünden Dağılımı	81

TABLÖLAR

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımlama Kriterleri.....	4
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi – NKF-K/DOQI sınıflaması ve güncellemeler.....	5
Tablo 3. KBH prevalans çalışmaları	8
Tablo 4: Türkiyede son dönem böbrek yetersizliği yıllık insidans oranları	10
Tablo 5. Türkiyede son dönem böbrek yetersizliği yıllık prevalans oranları	10
Tablo 6. Ankilozan spondilit için Modifiye New York Kriterleri (1984)	53
Tablo 7. BASFI	54
Tablo 8. Olguların demografik özellikleri	72
Tablo 9. Olguların primer etyolojileri	73
Tablo 10. Eklem ağrısı olan hastalarda ağrıyan eklemlerin dağılımı.....	74
Tablo 11. Eklem ağrısı olan hastalarda enflamatuvar ağrı durumu	74
Tablo 12. Eklem hassasiyeti olan hastalarda hassas eklemlerin dağılımı	75
Tablo 13. Ağrı olan eklemlerdeki hassasiyet durumu.....	75
Tablo 14. Olguların Amor ve ESSG Kriter setine göre dağılımı.....	77
Tablo 15. AMOR Kriterlerine Göre Tanı Alan ve Tanı Almayan Grupların Laboratuvar Ölçümleri	78
Tablo 16. ESSG Kriterlerine Göre Tanı Alan ve Tanı Almayan Grupların Laboratuvar Ölçümleri	79

Son Dönem Böbrek Yetersizliği Olan ve Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda Spondiloartropati Sıklığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetersizliği, üç ay veya daha fazla süre böbrek hasarı sonucu böbrekte yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin gelişmesi ile serum kreatininde anormal yükselme, glomerüler filtrasyon hızının $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'den az olması ve ilerlemiş böbrek yetersizliğinde üremik sendromun klinik bulguları ile seyreden bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetersizliğinde (evre 5) tipik olarak glomerüler filtrasyon hızı $15 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altında olmaktadır ve bu hastalar yaşamlarını devam ettirebilmek için renal replasman tedavileri (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ya da renal transplantasyona ihtiyaç duymaktadırlar (1). Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda üremik sendroma bağlı jeneralize organ disfonksiyonu olmakta ve kemiklerle ilgili renal osteodistrofi, B2-mikroglobülin depolanmasına sekonder amiloid artropatisi görülebilmektedir.

Diyaliz ilişkili amiloidoz beta-2 mikroglobülinde oluşan amilod fibrillerinin dokularda toplanması sonucunda oluşan bir hastalıktır (2-8). Böbrek fonksiyonu azalan hastalarda beta-2 mikroglobülin klirensi azalır ve plazmada birikmeye başlar sonuçta yavaşça dokularda depolanır. Beta-2 mikroglobülin kollajene karşı yüksek afiniteye sahiptir (3). Dokularda amiloid depolanmasının histolojik tespiti klinik veya radyolojik bulgulardan daha önce olmaktadır. Amiloidin organlardaki lezyonları aktive olmuş makrofajlardan salınan interlökin-1, TNF-alfa, TGF-beta gibi sitokinler ile ilişkilidir (9). Aktive makrofajların dokudaki beta-2 mikroglobülin depozitlerini yeterince fagosite edemediği gözlenmiştir (10). Amiloidoza bağlı destrüktif spondiloartropati makrofajların amiloid depozitlerini yeterince fagosite edememesi ve reaktif enflamasyonun devam etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Spondiloartropatiler; ortak genetik, epidemiyolojik, klinik ve radyolojik belirtilere sahip; öncelikle sakroiliyak eklemleri ve omurgayı tutan, eklem belirtileri yanı sıra eklem dışı organ tutuluşuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur. Spondiloartropatiler birçok

formuyla önemli derecede ağrı, özürülük ve sosyal yüke neden olan önemli bir hastalık ailesidir. Entezit enflamatuvar spondiloartropatilerin önemli bir belirtisidir. Bu enflamatuvar eklem hastalıkları, sakroiliyak eklem, göğüs ön duvarı, intervertebral diskler, kalkaneus, distal interfalangial eklemler ve distal falanksalar gibi eklemlerde entezite neden olur (11). Spondiloartropatiler; entezit noktalarında ağrı ve sakroiliyit veya kalkaneyit gibi radyolojik anormalliklerle tanı alır. Spondiloartropatili hastaların bazılarında steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlara cevap veren entesal ağrı ve normal radyolojik bulgular mevcuttur.

Bu bilgiler doğrultusunda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Hemodiyaliz ünitesinde rutin olarak hemodiyalize giren son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda spondiloartropati sıklığının araştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmaya; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara hastanesi hemodiyaliz ünitesinde son dönem kronik böbrek yetersizliği tanısı ile izlenen ve rutin hemodiyaliz programında olan tüm hastaların alınması planlandı. Böbrek yetersizliğinden önce romatizmal hastalık tanısı alan hastalar, enflamatuvar ağrı ve entezit ile ilişkili semptomları böbrek yetersizliğinden önce başlayan hastalar, gebelik durumu ya da gebelik şüphesi olan hastalar, malignite nedeniyle tanı/tedavi almış hastalar, ciddi enfeksiyöz hastalıkları (peritonit, katater enfeksiyonu, pnömoni, sepsis gibi) olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Beta-2 mikroglobülin, kronik böbrek yetersizliğinin ilk tanı anından itibaren vücutta birikmeye başladığı için çalışmaya yeni hemodiyaliz programına başlamış hastaların da alınması planlanmıştır. Çalışmaya bu koşullara uyan toplam 139 hemodiyaliz alan hasta dahil edilmiştir.

Tüm hastalardan tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, PTH, ALT, ferritin, albümin tetkikleri çalışılmıştır. Enflamatuvar tipte omurga, kalça veya topuk ağrısı olan kronik böbrek yetersizlikli hastalarda; sakroiliyak eklem hassasiyeti ve/veya topukta hassasiyeti de varsa karşılaştırmalı anteroposterior sakroiliyak grafi ve karşılaştırmalı ayak lateral grafisi çekildi. Direkt grafide şüpheli sakroiliyiti olan hastalarda ise sakroiliyak MR veya BT çekildi. Son 2 yıl içinde enflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda MR, daha eski enflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda CT tercih edildi. ESSG ve Amor tanı ve sınıflama kriterlerine uygun olarak spondiloartropati sıklığı araştırılmıştır. Hastalarda spondiloartropati sıklığının tespiti dışında hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, radyolojik bulguları, klinik özellikleri ile spondiloartropati tanısı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

KBH, prevalansı artan global sağlık problemidir. Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonunun en önemli işaretçisidir, ve düşük GFR diyaliz gerekliliği olan böbrek yetersizliği, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, anemi, ve diğer metabolik komplikasyonlar gibi durumlar ile ilişkilidir. Son on yılda NKF-K/DOQI aracılığıyla KBH gelişiminin çok önemli parçası olan insidans, prevalans ve komplikasyonların tanımlanmasında önemli gelişmeler olmuştur. KBH konusunda farkındalığın artması ve tek tip sınıflama kriterleri KBH'a eşlik eden hastalıkların ana fikirlerinin anlaşılmasına, KBH progresyonunda yavaşlama sağlayacak metodların geliştirilmesindeki önemin, düşük GFR ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve erken tanınmasındaki önemin farkına varılmasına neden olmuştur. Bu olumlu gelişmelere rağmen hala önerilen klinik araştırma ve uygulanan tedavi seçeneklerinin sayısı sınırlıdır.

2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflaması

Renal parankimal hastalık çeşitli akut ve kronik dönemde nefron kaybına yol açan ve sonrasında kalan nefronlarda adaptif hiperfiltrasyona neden olan hasarların sonucu olmaktadır. Uzun süreli glomerüler hasar sonucu oluşan bu adaptif hiperfiltrasyon proteinüri ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına neden olur. Böbrek fonksiyon kaybı ilk başladığında asemptomatiktir ve böbrek yetersizliği klinik bulguları hastalığın ilerleyen dönemlerinde olur. Renal fonksiyon kaybı çok değişkendir ve yapılan tüm uygun tedavilere rağmen olumsuz sonuçları kaçınılmaz olabilir. Bu nedenle böbrek yetersizliğinin tanımlanmasında fonksiyon hesabı (GFR) ve hasar tespitine (proteinüri, anatomik anormallikler, patolojik bulgular) odaklanmıştır. 2002'de ki NKF-K/DOQI klavuzundan önce çok sayıda KBH tanımlama kriterleri kullanılmıydı. Çok sayıdaki bu tanımlama terimlerinin kullanımı kargaşaya yol açmıştır.

KBH tanımlanmasında tek başına kreatinin kullanımı oldukça problemlidir (12). Serum kreatininde ki hafif artışın genellikle klinik önemi yoktur ve anormal tespit edilse bile

tek başına kreatinin altta yatan böbrek hastalığı açısından az değere sahip olabilir. Serum kreatinini düzeyi sadece böbrekler yoluyla kreatinin klirensine bağımlı değildir, diyetle alınan protein ve endojen kreatinin üretimine de bağımlıdır. Kreatinin üretimi sırayla yaş, cinsiyet, ırk ve kas kitlesine kuvvetle bağımlıdır (13). Çoğu bayan ve yaşlı kişiler düşük kas kitlesine sahiptir ve bu nedenle serum kreatinini düşüktür (14). Bu kişilerin ciddi ya da ilerlemiş böbrek yetersizliğinde serum kreatinin düzeyleri normal popülasyon dağılım düzeyinde olabilir. Bu faktörler düşünüldüğünde NKF-K/DOQI çalışma grubu tablo 1 deki KBH tanımlamasını geliştirmiştir (13).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımlama Kriterleri

1-) GFR azalması olsun ya da olmasın, böbreğin yapısal ve fonksiyonel anormallikleri olarak tanımlanan böbrek hasarının 3 ay veya 3 aydan uzun sürmesi
Böbrek hasar belirteçleri
- Patolojik anormallikler (renal biyopsi)
- Proteinüri
- Yapısal anormallikler (örneğin polikistik böbrek hastalığı)
- Üre, kan kompozisyon anormallikleri ya da görüntüleme testlerindeki anormallikler
2-) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFR'ın 3 ay veya 3 aydan uzun süre 60 ml/dk/1,73'den az olması

Klavuz aynı zamanda KBH sınıflaması için 5 evreleme kullanır (Tablo 2). Evre 1 ve 2, böbrek hasarı belirteçlerinin varlığı ile tanımlanırlar ve hafif GFR azlığının varlığı (evre 2) , yokluğu (evre 1) ile birbirinden ayrılırlar. Sınıflamada evre 3-5 ayrımı sadece GFR düzeyine dayanmaktadır, evre 3-4 laboratuvar anormallikler görülmeye başlar. Evre 5'de üremik sendrom, ileri böbrek yetersizliğinde meydana gelen semptom ve bulgular kümesini kapsar ve bunların sonusunda jeneralize organ disfonksiyonu olur. Evre 5'de diyaliz ve renal transplantasyonu içeren renal replasman tedavileri hayatın devamlılığı için mutlak gereklidir. Evreleme sistemi GFR azalması ile birlikte azotemik yükün artacağını ve altta yatan etyolojik faktörden (örneğin hipertansif glomerüloskleroz, glomerülonefrit) bağımsız olarak, azalmış böbrek fonksiyonunun ortak klinik belirtilerinin (örneğin sekonder hiperparatiroidi ve anemi) olacağını gösterir. NKF-K/DOQI sınıflama sistemi, temelinde hastalıkların (örneğin nefrotik sendrom) klinik özelliklerini ve patofizyolojik mekanizmalarını (örneğin IgA nefropatisi'nde böbrek biyopsisi) barındıran geleneksel sınıflama sistemlerini kapsar.

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi – NKF-K/DOQI sınıflaması ve güncellemeler

Evre	NKF-K/DOQI sınıflaması		Güncellemeler		
	Tanımlama	GFR	KDIGO	CARI	NICE
1	Böbrek hasarı, artmış ya da normal GFR ile birlikte	>90			Proteinüri varsa “P” İlerleyici hastalığın belirlenmesi
2	Böbrek hasarı, azalmış GFR ile birlikte	60-89			
3	Orta derecede azalmış GFR	30-59	Transplant böbrek durumu varsa “T” Diyalize alınmış ise “D” Proteinüri varsa “P” 3a (eGFR 45-59) 3b (eGFR 30-44)		
4	Ciddi derecede azalmış GFR	15-29			
5	Böbrek yetersizliği	<15			

NICE KBH Klavuzu aşağıdaki kriterleri önermektedir.

- Evre 3’ün evre 3a (eGFR 45-59 ml/dk/1,73 m²) ve 3b (eGFR 30-44 ml/dk/1,73 m²)’ye ayrılması
- Proteinüri için “P” son ekinin kullanılmasını (proteinüri; 0,5 gr/gün’den fazla ya da spot idrar proteinüri/kreatinin oranı 50 mg/mmol’e eşit olduğunda ya da daha büyük olduğunda, albüminüri; albüminüri/kreatinin oranı 30 mg/mmol’e eşit ya da daha büyük olduğunda)
- İlerleyici hastalık tanımlaması (1 yılda tahmini GFR’nin 5 ml/dk/1,73m²’den fazla düşmesi ya da 5 yıl içerisinde 10 ml/dk/1,73 m²’den fazla düşmesi)

NKF-K/DOQI klavuzunun en büyük katkısı eGFR’ye göre KBH tanımlanmasıdır. NKF-K/DOQI, serum kreatinin düzeyini kullanarak tahmini GFR hesaplamaında erişkinlerde Cockcroft-Gault ya da MDRD eşitliklerinin, çocuklarda Schwartz ve Counahan-Barratt eşitliklerinin kullanılmasını önermektedir. Cockcroft-Gault eşitliği 249 kişilik erkek örneklem kullanılarak geliştirilmiştir. Formül bayanlar üzerinde düşük kas kitlesi göz önünde bulundurularak teorik düzeltme faktörü ile kullanılır. Kreatinin aktif yolla proksimal tübülde sekrete edilir ve GFR azalması ile sekresyon artar. Sonuçta kreatinin klirensi özellikle ileri KBH’lı düşük GFR’si olan hastalarda abartılı hesaplanır. Ayrıca Cockcroft-Gault formülü GFR’yi yaşlılarda düşük olarak ve ödemi olan ya da obez hastalarda abartılı olarak tahmin etmeye eğilimlidir. Sonuç olarak serum kreatinin kalibrasyonu ile yapılan eşitlikler güvenilir değildirler, vücut yüzey alanına göre standartize edilmesi gerekir.

MDRD, 1628 KBH hastasını içeren örneklem içerisinde yapılan bir çalışma ile geliştirilmiştir (15). Bu eşitlik tahmini GFR'ı vücut yüzey alanına göre düzeltir ve kreatinin üretimini yaş, cinsiyet, ırk faktörlerini gözetererek hesaba katar. eGFR hesabında MDRD eşitliğinin kullanımı matematiksel olarak kompleks olsada, NKF-K/DOQI tarafından desteklenen universal çeşitli hesap makinalarının varlığı bu sorunu büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. MDRD eşitliği yaygın olarak kullanılır ve transplant böbreği olan kişiler dahil diğer bir kaç grupta geçerli olduğu gösterilmiştir (16,17). Ancak MDRD eşitliği GFR'nin yüksek düzeylerinde GFR'yi olduğundan düşük olarak hesaplama eğilimindedir. Bu eşitlik günümüzde "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, a National Institutes of Health (NIH)" tarafından başlatılan bir çalışma ile güncellenmiştir ve yeni eşitliğin ismi CKD-EPI kreatinin eşitliği olarak isimlendirilmiştir. Bu yeni eşitlik GFR ölçümü yapılan 26 ayrı çalışmadan elde edilen verilerin kullanılması yoluyla elde edilmiştir (18). 8254 hastayı içeren 10 çalışma eşitliği geliştirmeye hizmet ederken 3896 hasta içeren 16 çalışma ise doğrulanması için kullanılmıştır. Bu yeni eşitlik, GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda MDRD kadar tama yakın GFR'yi tahmin edebilmektedir ancak GFR>60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda bu yeni formül MDRD'ye göre çok daha anlamlı ve kesin olarak GFR'yi tahmin edebilmektedir.

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Epidemiyoloji

Popülasyondaki obezite, hipertansiyon ve diyabet hastalık yükü artışı toplumda KBH insidansını artırmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarındaki yeni tedavi gelişimleri uzun yaşam süresi sağlamış ve neticede KBH prevalansı artmıştır.

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı İnsidansı

KBH insidansı ile ilgili 5 çalışma raporlanmıştır. Bundan başka çok sayıdaki diğer çalışma devamlılık kriterlerini sağlayamamıştır. KBH insidansı Framingham kohort çalışmasında, başlangıçta 1978 ile 1982 arasında muayene olup 1998-2001'de hala takipli olan ve başlangıçta böbrek hastalığı olmayan 2585 kişi üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmada

takip eden dönem içerisinde KBH gelişimi katılımcıların %9,4'ünde olmuştur ve diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (19). KBH insidansı, "Atherosclerosis Risk in Communities" çalışmasına katılanlarda araştırılmış ve bu çalışmaya başlangıçta ciddi böbrek hastalığı olmayan ve ilk olarak 1987-1989'de takibe alınan 45-64 yaşları arasındaki 3859 Afrika kökenli Amerikalı ve 10661 beyaz erişkin katılmıştır. Bu çalışmada KBH insidansı, ölümlerle sonuçlanan ya da hospitalizasyon gerektiren böbrek hastalığı ve takip eden süreç içerisinde kreatinin değerlerinde 0,4 mg/dl'lik artış olarak tanımlanmıştır. Ortalama 14 yıllık takip süreleri boyunca, KBH 1060 kişide gelişmiş ve ortak insidans 1000'de 5,5/yıl bulunurken Afrika kökenli Amerikan erişkinlerinde 1000'de 8,8/yıl ve beyazlarda 1000'de 4,4/yıl olarak görülmüştür (20).

Yeni başlayan proteinüri insidansı, KBH insidansını yansıtabilir. 10 yıllık bir prospektif kohort çalışmasında, yaşları 35-49 arasında olan, başlangıçta proteinüri olmayan 104523 Koreli erkek ile 52854 kadın değerlendirilmiştir. Proteinüri 3951 erkekde (%3,8) ve 1527 kadında (%2,9) gelişmiştir ve ilişkili risk faktörleri diyabet, erkek cinsiyet ve obezite olarak tespit edilmiştir. Henüz kabul edilmemiş bir KBH insidansı yoktur. Başlangıçta eGFR değerleri 60 ml/dk/1,73m²'den büyük olan 14873 orta yaşlı erişkin arasında insidans araştırılmış; 1-) düşük eGFR (60 ml/dk/1,73 m²'den az), 2-) düşük ve gerilemiş eGFR (25 ml/dk/m²'den büyük), 3-) 3-9 ay içerisinde serum kreatinin değerinde 0,4 mg/dl'lik artış olması, 4-) KBH ile ilişkili hospitalizasyon veya ölüm durumu olması ile ilişkili sırasıyla 1086, 677, 457, 163 vaka tespit edilmiştir. Bu gruplar arasındaki tutarlı risk faktörleri hipertansiyon ve dislipidemi'dir. Diyabet varlığı ile hospitalizasyon arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (21).

2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) en özenli yapılan KBH prevalans araştırması NHANES analizine dayanmaktadır. NHANES, kesitsel, çok aşamalı, sınıflara ayrılmış popülasyon özelliklerini içerir, özellikle ABD'deki sivilileri kapsar. 1988-1994 kapsayan dönemde yapılmıştır ve 1999-2000 tekrar çalışmalara başlanmıştır. 20 yaşından büyük, 16032 katılımcı alınmıştır. Gebe olanlar ve menstrual dönemde olan bireyler çalışmaya alınmamıştır. eGFR, CKD-EPI kreatinin ve MDRD eşitlikleri ile hesaplanmıştır. eGFR'si 15 ml/dk/m²'den

düşük olanlar ile 200 ml/dk/m²'den büyük olanlar çalışma dışına alınmış. ABD'de ortalama eGFR değeri CKD-EPI kreatinin ile 93,2 ml/dk/m² bulunurken MDRD ile 86,3 ml/dk/m² bulunmuştur. ABD'de tüm KBH prevalansı %11,5 ya da 23,2 milyon birey olarak bulunmuş. KBH evrelere ayrılarak prevalansına bakıldığında 1996'dan 2006'ya kadar evre1'den evre 4'e kadar prevalans değerleri sırasıyla %2,24 (evre1), %2,56 (evre2), %6,32 (evre3) ve %0,4 (evre4) olarak görülmüş. Kadınlarda ve beyazlarda düşük KBH prevalansı tespit edilmiş. Diğer ülkelerde yapılmış çeşitli çalışmalar ile KBH prevalansı tespit edilmeye çalışılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. KBH prevalans çalışmaları

Çalışma	Ülke ya da bölge	Katılımcı sayısı	Proteinüri Albüminüri (%)	GFR<60 ml/dk/m ² (%)
NHANES (9)	USA 1996-2006 (+20)	16032	9,3	6,7
KEEP (126)	USA	11246	32,5	14,9
Salford (128)	UK Salford bölgesi	7596	9	27,5
HUNT II (130)	Norveç 1995-1997 (+20)	65181	5,9	4,4
Ausdiab (131)	Avustralya (+25)	11247	2,4	11,2
Inter Asia	Çin (35-74)	15540	-	2,5
Beijing (134)	Çin, Beijing (40)	2310	8,4	4,9
Okinawa	Japonya, Okinawa (+20)	95255	47,4	42,6
Screening (95)				
Thailand EGA (137)	Tayland, Nonthaburi (35-55)	3499	2,64	1,7
Saarland (138)	Almanya,Saarland (2002) (+50)	9806	11,9	17,4
Polnef (140)	Polonya, Starogard Gdanski (+18)	2471	15,6	8,8
PDMRA (141)	Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Kinshasa (+20)	503	5	8,0

2.2.3. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde İnsidans

İlerlemiş böbrek yetersizliği olan hastalar, evre 5 olduğunda (eGFR, 15 ml/dk/m²'den düşük olduğunda) renal replasman tedavileri gerekir. Renal replasman tedavileri periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon tedavilerini içerir. eGFR bir kere 20 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde, eğer böbrek donörü varsa, diyaliz tedavileri başlamadan renal transplantasyon kararı vermek önemlidir. 2006'da, 110854 insan son dönem böbrek yetersizliği tanısı almış ve yaş, cinsiyet ve ırk göz önünde tutulduğunda insidans milyonda

360 olarak hesaplanmıştır. 2005 yılı içerisinde insidans sayısı %3,4 artış gösterdi ve takip eden 4 yıl içerisinde insidans değerleri artmaya devam etti, yıllık insidans oranları %1'in altında kaldı. 1980'den 1990'a kadar toplam insidans değerlerinde %155 artış (milyonda 217) ve 1990'dan 2000'e kadar %295 (milyonda 337,5) artış tespit edilmiştir. Benzer şekilde Kuzey Kaliforniyada yapılan ve 320252 kişi kapsayan "Kaiser Permanente Cohort" çalışması, 1973'den 2000'e kadar yıllık insidans değerlerinde %8'lik bir artış tespit etmiştir (22).

Son dönem böbrek yetersizliği insidansındaki artışta birkaç faktör rol oynamaktadır. Fakat, belki de en önemli neden, renal replasman tedavilerini hastaların kabul etmesidir (23). Yaşlanma ile birlikte ve toplumdaki diyabet, hipertansiyon, obezite yükü artıkça, önemli miktarda hasta renal replasman tedavisini artan oranlarda almaya başlamaktadır. Diyabet insidansı giderek artmakta ve glomerülonefrit inidansı giderek azalmaktadır. 2006 yılında son dönem böbrek yetersizliği tanısı alan hastaların ortalama yaşı 64,4 dür. 75 yaşından büyük olan kişiler arasında son dönem böbrek yetersizliği insidansı %11 artış göstererek milyonda 1744'e ulaşmıştır. 1996 ve 2003 yılları arasında, 80-90 yaşlarında olan bireyler arasında hemodiyalize başlama insidansı %57 artış göstermiştir (24).

2.2.4. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Prevalans

Başlangıçta, toplumda 40000 bireyin son dönem böbrek yetersizliği tanısı alarak plato çizeceği düşünülürdü ancak bu rakam son 20 yıl içerisinde artış gösterdi. 2006 içerisinde 506256 kişi renal replasman tedavisi almaktadır, yaş, cins ve ırk ile düzeltme yapıldıktan sonra prevalans milyonda 1626 olarak tespit edilmiştir. Bu prevalans değeri 2005'e kıyasla %2,3 2000'e kıyasla %15 artış göstermektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında, 65-74 yaş grubunu kapsayan hastalarda son dönem böbrek yetersizliği prevalansı 2000 senesine göre %20 artarak milyonda 5700 olmuştur ve prevalans 1996'dan 2000 senesine kadar %48 artmıştı. 2006 senesinde afrika kökenli Amerikalılarda prevalans milyonda 5004 kişi, Amerikalı yerlilerde milyonda 2691, Asyalılar arasında milyonda 1831 ve beyazlarda milyonda 1194 olarak tespit edilmiştir. Diyabet son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli neden olmaya devam etmektedir (milyonda 604), bunu hipertansiyon ve glomerülonefrit izlemektedir.

2.2.5. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde İnsidans ve Prevalansa Global Bakış

USRDS 2008 yıllık veri raporu, 44 farklı ülkeden, son dönem böbrek yetersizliği ile ilgili prevalans ve insidans verilerini alarak toplamaktadır. Son dönem böbrek yetersizliği insidansı ülkeler arasında fazlaca farklılık göstermektedir. Raporlanan insidans oranları Tayvanda (milyonda 418) en yüksektir, bunu ABD takip etmektedir. İnsidansı milyonda 100'den az olan ülkeler Pakistan, Rusya, Filipinler, Finlandiya, Norveç olarak raporlanmıştır. Son dönem böbrek hastalığında en yüksek prevalansa sahip ülke Tayvandır (milyonda 2226), bunu ABD ve Japonya izlemektedir. Grassmann ve arkadaşları, diyaliz programı uygulayan 122 ülkeden toplanan verileri raporlamışlardır (25). Bu ülkeler toplam nüfusu, dünya toplam nüfusunun %92'sini kapsamaktadır. Global olarak 2004 senesinde 1,783 milyon son dönem böbrek yetersizliği olan hasta tedavi almaktadır ve dünya genelinde toplam prevalans milyonda 280 olarak hesaplanmıştır. Global prevalans aynı methodlar ile 2001 yılında yapılan çalışmaya oranla %20 artış göstermiştir. Türkiyede insidans ve prevalans değerleri artış göstermektedir (Tablo 4, Tablo 5)

Tablo 4: Türkiyede son dönem böbrek yetersizliği yıllık insidans oranları

2004	2005	2006	2007	2008	2009
121/milyon	179/milyon	192/milyon	229/milyon	261/milyon	257/milyon

USRDS 2011'den alınmıştır.

Tablo 5. Türkiyede son dönem böbrek yetersizliği yıllık prevalans oranları

2005	2006	2007	2008	2009
451/milyon	589/milyon	711/milyon	753/milyon	819/milyon

USRDS 2011'den alınmıştır.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Etyoloji

KBH altta yatan çeşitli böbrek hastalıkları sonucu olabilir, bunlar akut böbrek hasarı ya da yavaş progresyon gösteren böbrek hastalığına neden olurlar.

2.3.1. Diyabet

Dünya genelinde KBH ve son dönem böbrek yetersizliğinin önde gelen nedenidir. Son 2 dekatta diyabetin prevalansı artış gösterdi ve bunu KBH prevalansındaki artış izledi. Diyabetik nefropati tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisinde de olur.

A) Tip 1 Diyabet

Tip1 diyabetin insidansı devamlı olarak artış göstermiştir (26) . Tip 1 diyabette diyabetik nefropatinin gelişim zamanı tip 2 diyabete nazaran daha kolay tahmin edilebilir. İdrar albümin atılımı diyabetik nefropatinin varlığı için önemli bir işaretçidir. Her ne kadar diyabetik nefropatinin progresyonunda albüminüri bir risk faktörü olsa da diyabetik nefrosklerozun morfolojik değişiklikleri albüminüri varlığının önünde yer almaktadır (27). Tip 1 diyabetteki diyabetik nefropatinin ortaya çıkmasında kan basıncı kontrolü ve kan şekeri regülasyonu'nun olumlu etkileri nedeniyle bunlara olan ilgi değişmiştir. Mikroalbuminüri ile tespit edilen diyabetik nefropati, takip eden son 15 yılı içerisinde hastaların %20-30'unda tanımlanmış ve bu hastaların 15 yıllık takiplerinde son dönem böbrek yetersizliği %4-17 olarak tanımlanmıştır (28, 29, 30). İsviçrede yapılan çok daha yeni bir çalışma diyabetik nefropati insidansının çok daha az olduğunu raporlanmıştır (25 yıl içerisinde %8,9), ve Finlandiyada yapılan başka bir çalışmada son dönem böbrek yetersizliği insidansının çok daha az olduğu (20 yıl içerisinde %2,2) raporlanmıştır, bu çalışma sonuçları sıkı kan basıncı ve kan şekeri kontrolünün koruyucu etkisine atfedilmiştir (31, 32).

B) Tip 2 diyabet

Sedanter yaşam tarzı ve obezite tip 2 diyabet prevalansının artışına katkı sağlamıştır (33). NHANES 2003-2004'de sağladığı veriler 20-39 yaşları arasında olan yetişkin bireylerde obezitenin %28,5 olduğu, 40-59 yaşları arasında olanlarda obezitenin %36,8 olduğu ve 60 yaş üzerindeki bireyler arasında obezitenin %31 olduğu gösterilmiştir (34). Obezite vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'den fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır. Diyabet prevalansı normal ağırlıktaki bireyler arasında %2,4 tespit edilmiş iken vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 'den fazla

olan bireyler arasında %14,2 olarak tespit edilmiştir (35). ABD’de yaş, cinsiyet ve ırk’a göre düzeltilmiş son dönem böbrek yetersizliği insidans oranları son on yıl içerisinde ikiye katlanmıştır (23). İngilterede 5097 hastayı kapsayan diyabetik prospektif çalışmada, 10 yıl içerisinde mikroalbuminüri prevalansı %24,9, makroalbuminüri %5,3 ,serum kreatinin değerlerinde 2 mg/dl’den yüksel olma veya renal replasman tedavisi gerekliliği %0,8 olarak tespit edilmiştir (36). Mikroalbuminüriye progresyon olma durumu her yıl %2, mikroalbuminüriden makroalbuminüriye progresyon olma durumu yılda %2,8 ve makroalbuminüri ve serum kreatinin değeri 2 mg/dl’den büyük olma veya renal replasman tedavisi gerektirecek durum olma durumu her yıl %2,3 olarak tespit edilmiştir.

2.3.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon ABD’de son dönem böbrek hastalığı nedenleri arasında ikinci sırada yer alır (23). Hipertansiyonun tüm prevalansı, ABD’de NHANES verileri kullanılarak hesaplandığında %29,3 olarak görülmüştür (37). ABD’de 1999-2000’den 2003-2004’e kadar hipertansiyon prevalans oranları stabil seyretti. Diğer popülasyonlarda yüksek hipertansiyon değerleri görülmüştür. 2002 yılında Çin’de yapılan ulusal nütrisyon ve sağlık incelemesinde toplamda yaklaşık 153 milyon birey ve her 6 bireyden biri hipertansif bulunmuştur. Diyabete benzer şekilde, hipertansiyon prevalansındaki artış toplumdaki obezite artışına paralellik göstermektedir.

Hipertansiyon, devamlı olarak yüksek kan basıncı olan bireylerde son dönem böbrek hastalığı gelişiminde yüksek risk taşır (38,39-41). 1091 optimal kan basıncı kontrolü olan ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan, afrika kökenli Amerikan katılımcılar ile yapılan böbrek hastalıkları çalışmasında, 10 yılda toplam serum kreatinin düzeyinde iki katı yükselme, son dönem böbrek yetersizliği veya ölüm riski %53,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışma göstermiştir ki KBH’lı afrika kökenli Amerikan bireyler arasında mükemmel kan basıncı kontrolü mümkündür ve mükemmel kan basıncı kontrolü ile ortalama böbrek fonksiyon kaybı, aşağı yukarı her sene 2 ml/dk/1,73 m² olmaktadır fakat katılımcıların üçte birinde GFR’de azalma olmadığı görülmüştür (senede 1 ml/dk/m²’den az) (42). Ancak, geleneksel kan basıncı kontrolüne karşın düşük kan basıncı (ortalama kan basıncı 92 mmHg’den az) kontrolünün faydası gösterilememiştir. Hipertansiyona ikincil bir böbrek

hasarı yapacak neden varlığında hipertansiyon çok daha hızlı son dönem böbrek yetersizliğine progrese olur.

2.3.3. Glomerülonefritler

Glomerülonefritler son dönem böbrek yetersizliği nedenleri içerisinde üçüncü sırayı alır (23). Glomerülonefrit tanısı böbrek biyopsisi gerektirir. Perkutan böbrek biyopsi tekniğinin avantajı, muhtemelen tedaviye cevap verebilir vakaların tespitidir. Dünya genelinde nefroloji uzmanları arasında böbrek biyopsisi uygulamaları arasında farklılıklar vardır. İzole hematürisi olan hastalara Asya Kıtasında Amerika ve Avrupaya oranla daha çok böbrek biyopsisi yapılmaktadır (45). IgA nefropatisi özellikle beyaz ırklı Asyalılarda çok sık gözlenen glomerulonefrit tipidir. IgA nefropatisi siyahılarda oranla daha azdır. 1979 ve 2002 arasında Çinde yapılan ve raporlanan 13519 böbrek biyopsisinde tanımlanan primer glomerülonefritlerin %45'i IgA nefropatisidir (46). ABD'de idiyopatik fokal segmental glomeruloskleroz, son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir (47). USRDS analizleri, HIV olmayan bireylerde FSGS'a atfedilen son dönem böbrek yetersizliği oranları, onbir kat artmıştır (1980'de %0,2'den 2000'deki %2,3). Afrika kökenli Amerikan bireylerde FSGS'a atfedilen son dönem böbrek yetersizliği oranları beyaz ırk ve asyalılara oranla 4 kat artmıştır. Bu artışın yeni sınıflamanın yansıması olup olmadığına bakılmıştır ve ABD'de yapılan biyopsi örneklemelerinde glomerulonefrit tanısı konulan hastalarda benzer eğilim gözlenmiştir. Haas ve arkadaşları tarafından 1976 ve 1979 arasında raporlanan 1000 böbrek biyopsisi, 1995 ve 1997 arasında raporlanan 1000 böbrek biyopsisi ile kıyaslanmıştır (48). 1976-1979 periyodu arasında membranöz (%36) ve minimal değişiklik (%23) nefropatileri, FSGS (%15) ile tanımlanamamış glomerülonefrit göreceli sıklıkları 1970-1980 arasında yapılan çalışmalarla benzer gözlenmiştir ancak 1995'den 1997'ye kadar olan dönemdeki böbrek biyopsileri incelendiğinde FSGS'nin %35'lik bir oran ile en sık nefrotik sendrom nedeni olduğu tespit edilmiştir, ikinci sırada %33 ile membranöz glomerülonefrit gelmiştir. 1995-1997 periyodu esnasında siyahi erişkinlerde açıklanamamış glomerülonefritlerin %50'sinde FSGS gözlenmiştir ve 45 yaşından daha genç siyahi erişkinlerde bu oran %67 tespit edilmiştir. Hernekadar FSGS nedeniyle nefrotik sendromun rölatif riski son iki çalışmada beyazlara kıyasla siyahılarda 2-3 kat daha yüksek tespit edilse de FSGS sıklığı geçmişten günümüze farklı ırkların kendi içerisinde benzer artış oranlarına sahiptir.

2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Sonlanım

KBH sayısız komplikasyonları olan progresif bir hastalıktır. Bazı komplikasyonlar direkt olarak böbrek yetersizliği ile ilişkilidir örneğin; volum aşırı yükü, hiperkalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, sekonder hiperparatirodizm, anemi ve hipertansiyon. Çok sayıdaki diğer komplikasyonlar ise KBH tedavisi (örneğin glomerülo nefritlerde verilen kemoterapi gibi) sonucunda olmaktadır. Sonuçta KBH, son dönem böbrek hastalığına progresyon göstermesi önemli bir sonuçtur. eGFR’de azalma ve albüminüri farklı öneme sahip ve farklı sonuçlar doğuran önemli ciddiyet belirteçleridir.

2.4.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları İle İlişkisi

Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, GFR’nin düşük düzeyleri ile mortalite riskinde artış olduğunu göstermiştir. 1 milyondan fazla kişi ile yapılan “Kaiser Permanente Renal Registry” çalışması, düşük GFR düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite ve diğer tüm mortalite ilişkili nedenlerin riskinde artış olduğu görülmüştür (49). eGFR değeri 60 ml/dk/m²’den büyük olan kişiler ile kıyaslandığına; eGFR değeri 45-59 arasında olanlarda düzeltilmiş mortalite riski %20 daha fazla, eGFR 30-44 ml/dk/m² olanlarda %80’den fazla, eGFR 15-29 mg/dl/m² olanlarda 3,2 kat daha fazla ve eGFR değeri 15 ml/dk/m²’den düşük bireylerde mortalite riski 5,9 kat daha fazla hesaplanmıştır. 4 farklı çalışmadan elde edilen toplam 22634 katılımcı içeren diğer bir çalışmaya “Atherosclerosis Risk in Communities Study”, “Cardiovascular Health Study”, “Framingham Heart Study” ve “Framingham Offspring Study” katılmıştır, yüksek eGFR değerleri ile kıyaslandığında eGFR değeri 60 ml/dk/m²’den düşük olan bireylerde mortalite oranları %19’dan daha yüksek bulunmuştur (50). 1,371 milyon örneklem büyüklüğü olan ve sistematik olarak 39 çalışmanın yeniden değerlendirilmesi sonucu benzer olarak KBH’da mortalite ile sonlanan tüm nedenlerde artış tespit edilmiştir (51). Diğer bir çalışmada 209622 amerikalı eski evre 3-5 KBH tanılı hasta ortalama 3,2 yıl izlenmiş ve tüm yaşlarda GFR düşüklüğü ile artan oranlarda son dönem böbrek yetersizliği gelişme riskinde artış tespit edilmiştir (52). Mortalite riski yaşlanma ile birlikte hızla artar.

KBH ile birlikte kardiyovasküler mortalite riskinde artış olur. KBH aynı zamanda kardiyovasküler mortalite için risk faktörü olan çoğu hastalık için bir risk faktörüdür, örneğin hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gibi. Azalan böbrek fonksiyonları ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi prevalansı artar. 175 KBH hastasını içeren klinik bir çalışmada; ekokardiyografik olarak tespit edilen sol ventrikül hipertrofisi prevalansı, kreatinin klerens değerleri 50 ml/dk'dan büyük olanlarda, 25-50 ml/dk arasında olanlarda ve 25 ml/dk'dan düşük olanlarda sırasıyla, %27, %31 ve %45 oranla artmış bulunmuştur (53). 4893 katılımcı ile yapılan "Cardiovascular Health" çalışmasında eGFR'nin 10 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması %5'lik de novo kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız risk faktörüdür ve %7'lik bir tekrar eden kardiyovasküler hastalık riski vardır (54). GFR ve böbrek fonksiyonlarının belirteci olarak kullanılan cystatin C ile KBH ile kardiyovasküler hastalıklar arasında kuvvetli ilişki kaydedilmiştir. Diğer bir 4637 katılımcı ile yapılan "Cardiovascular Health" çalışmasında, yüksek cystatin C düzeyleri ile kardiyovasküler ve diğer mortalite nedenlerinin artışı arasında ilişki tespit edilmiştir. Cystatin C'nin düşük düzeyleri (<0,99 mg/L) ile kıyaslandığında yüksek düzeylerinde (>1,29 mg/L), kardiyovasküler ölüm oranı 2,3 kat daha fazla ve kalp krizi ile inme oranı %48 daha fazla tespit edilmiştir (55). Serum kreatinin değerine göre serum cystatin C düzeyi mortalite riski açısından daha anlamlıdır.

KBH hastalarında konjestif kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon riski 6 kat daha fazladır ve aterosklerotik kalp hastalığı riski KBH olmayanlara kıyasla KBH hastalarında 2 kat fazladır. Benzer şekilde KBH olmayanlarla kıyaslandığında KBH olanlarda pnömoni gibi enfeksiyonların olma olasılığı 2-4 kat daha fazladır (23).

KBH varlığı, akut böbrek hasarı için ilaveten risk faktörüdür. Bir çalışmada toplamda 600820 hastaneye yatırılarak takip edilen katılımcı ile yapılmış ve hemodiyaliz gerektiren akut böbrek hasarı olanlarla olmayanlar çalışmaya alınmış ve sırasıyla eGFR değeri 45-59, 30-44, 15-29 ve 15 ml/dk/1,73 m²'den düşük olanlar ile eGFR>60 ml/dk/1,73 m²'den büyük olanlar kıyaslanmış, akut böbrek hasarı riski sırasıyla 2, 6, 29, ve 40 kat artmış olarak bulunmuştur (56).

2.4.2. Albüminüri ve Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları İle Olan İlişkisi

Günlük normal albümin atılımı 20 mg/günden azdır, 30-300 mg/gün arasındaki değerlerin devamı mikroalbüminüri olarak tanımlanır. Üriner albümin/kreatinin oranı kullanılarak, 30 mg/gr (ya da 0,03 mg/mg) üzerindeki değerler microalbüminüri ile uyumludur. Albüminüri devamlı olarak 300 mg/gün'den daha fazla üriner albümin atılımı olarak tanımlanır. Albüminüri, genel populasyon ve KBH hastalarında yapılan büyük çalışmalarda gösterilmiştir ki, son dönem böbrek hastalığına progresyon açısından kuvvetli risk faktörüdür (57-60). Toplamda 12866 katılımcı ile yapılan multipl risk faktörü araştırılması çalışmasında, 25 yıl boyunca son dönem böbrek yetersizliği gelişimi araştırılmıştır, ve sonuçta son dönem böbrek hastalığı gelişim riski, dipstick testi ile tespit edilen 1+ proteinüri varlığında 3 kat, 2+ proteinüri varlığında 16 kat ve hem eGFR'nin 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması ve hemde 2+ proteinüri olması durumunda 41 kat artmış olarak bulunmuştur (58). Böbrek yetersizliği gelişim riski günümüzde norveçte yapılan HUNT II çalışması ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 65589 katılımcı alınmıştır ve 58 hasta renal replasman tedavisine başlamıştır, 132 diğer hasta ileri böbrek yetersizliğine bağlı yaşamını yitirmiştir. Böbrek yetersizliği gelişim riski, albüminüri ve eGFR ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur.

Birkaç çalışma, diyabet olsun ya da olmasın kardiyovasküler morbidite ile mikroalbüminüriyi kuvvetli ilişkili bulmuştur. 9043 katılımcısı olan "Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)" çalışmasında katılımcılar ortalama 4,5 yıl takip edilmiştir ve mikroalbüminüri varlığı ile %83 daha fazla yüksek kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, kalp krizi ve inme) riski ilişkili bulunmuştur ve hospitalizasyon riskinde 3 kat artış bulunmuştur (61). 8206 katılımcısı olan "Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)" çalışması, kan basıncından bağımsız olarak albüminüri varlığının artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (62). Benzer bulgular epidemiyolojik çalışmalar ile doğrulanmıştır. 85421 katılımcısı olan "Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND)" çalışması, idrar albümin konsantrasyonunda 2 katlık bir artışın, %29 artmış kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (63).

2.5. Kronik Böbrek Yetersizliği Patogenezi

Progresif KBH ile ilişkili progresif GFR azalması ve nefron kaybı sonuçta sıvı elektrolit ve kan PH dengesinde anormalliklere, normalde böbrek yolu ile itrah edilen atık maddelerin birikmesine ve bazı hormonların (örneğin: eritropoetin, aktive D vitamini) metabolitleri ve üretimi ile ilgili anormalliklere neden olur. Neyseki GFR'deki azalma ile birlikte geri kalan nefronlarda kompensatuvar mekanizmalar etkinleşir (En önemlisi glomeruler hiperfiltrasyon). Bu mekanizmalar sayesinde böbrek fonksiyonlarının %70'i kaybolsa bile hastalar tamamen asemptomatik olabilirler. Glomeruler hiperfiltrasyon daha fazla nefron hasarına yol açacak şekilde geri kalan nefronlarda glomerüloskleroz ile ilişkilidir. Nefron kaybına diğer katkıda bulunan faktörler KBH hastalığına neden olan primer patoloji, proteinüri, tübülointerstisyel lezyonların gelişmesi, hiperlipidemi ve akut renal hasarlar (örneğin kontrast nefropatisi, aminoglikozid toksisitesi gibi) sayılabilir.

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. Semptom ve Bulgular

Böbrek yetersizliği ileri evrelerine kadar hastalar genellikle asemptomatiktir. GFR 10-15 ml/dk/1,73 m²'nin altına gerilediğinde spesifik olmayan çok sayıda semptom oluşur. Örneğin; jeneralize sıkıntı hali, güçsüzlük, uykusuzluk, konsantrasyon güçsüzlüğü, mide bulantısı ve kusma gibi durumlar görülmeye başlar. Neticede üremik sendromun parçası olan jeneralize organ disfonksiyonu ile ilgili diğer bulgu ve semptomlar görülür.

A) Deri Bulguları

Deri genellikle soluk (anemi nedeniyle) ve hiperpigmente (Beta-melanosit stimüle edici hormon üretimindeki artış, karoten ve ürokrom retansiyonu nedeniyle) görünümündedir. Kaşıntı sıktır ve kaşınmaya bağlı cilt lezyonları beraberinde olabilir. Ekimoz ve hematomlar kanama diyatezi nedeniyle sonucunda sıklıkla görülebilir. Ciltten terin buharlaşması sonrası ürenin kristalleşmesi nedeniyle cilt yüzeyinde beyaz toz şeklinde görünüm oluşabilir. Artık bu

bulgu hemodiyalizin erken başlanması nedeniyle sık görülmemektedir. Diğer sık görülmeyen ancak klinik açısından önemli bulgular büllöz lezyonlar ve vasküler kalsifikasyon (kalsiflaksi) nedeniyle olan deri nekrozudur.

B) Kardiyovasküler Bulgular

Kardiyovasküler tutulum progresif KBH hastaları arasında morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir ve volüm aşırı yükü, ödem, sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, ritm bozuklukları ve üremik perikardit şeklinde klinik bulgular ile kendini gösterir. Sistemik hipertansiyon aslında aşırı volüm yükü nedeniyle, diğer katkı yapan etkenler hiperreninemi ve eritropoetin tedavisidir. KBH'lı hastalarda ateroskleroz, geleneksel risk faktörleri (hipertansiyon) ve diğer risk faktörleri (KBH'da metabolik ve hemodinamik anormalliklerle ilişkili olan örneğin; volüm aşırı yükü, anemi, glukoz intoleransı, hiperparatiroidi gibi riskler)'nin prevalans yüksekliği nedeniyle hızlanmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi ilerlemiş KBH olan hastaların %65-75'inde görülür ve gelişimine sistemik arteriyel hipertansiyon ile anemi katkı sağlar. Kalp yetersizliği genellikle volüm aşırı yükü, hipertansiyon, anemi, iskemik kalp hastalığı, üremik kardiyomiyopati gibi ana faktörlerin birlikte katkısı ile oluşur. Ritm bozuklukları sıklıkla elektrolit anormallikleri, matabolik asidoz, bağ dokusunda kalsifikasyon, iskemi ve miyokardiyal disfonksiyon gibi etmenler nedeniyle oluşur. Üremik perikardit ciddi üremili hastaların %6-10'unda meydana gelir. Diyaliz tedavisinin başlangıcından hemen öncesinde meydana gelir ve yüksek kan üre düzeyi ile ilişkilidir. Vakaların %50'sinde hemorajik perikardiyal efüzyon görülür.

C) Nörolojik Bulgular

Aterosklerozun hızlanması nedeniyle bu hastalarda serebrovasküler olay siktir. Uykusuzluk, uyku alışkanlığındaki değişiklikler, konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, duygusal değişkenlik, anksiyete, depresyon ve ara sıra olan halüsinasyonlar ile karakterize üremik ensefalopati ilerlemiş üremik hastalarda olur. Tedavi edilmez ise ensefalopati jeneralize konvulziyon, koma ve ölüme neden olur. Diğer nörolojik tutulum bulguları disartri, tremor ve miyoklonik hareketler ve ilerlemiş dönemde

hiperrefleksi, klonus ve Babinski bulgusunun tespitini kapsayabilir. EEG kortikal aktivitede diffüz azalmayı gösterir. Diyaliz üremik ensefalopatinin klinik bulgularını önemli ölçüde iyileştirir. Diğer bir nörolojik komplikasyon özellikle alt ekstremitelerde simetrik miks tipte polinöropati ile kendini gösteren sinsi başlangıçlı periferik nöropatidir. Nöropati üst ekstremitelerde de gözlebilir ancak öncesinde mutlaka alt ekstremitelerde etkilenmiştir. Huzursuz bacak sendromu ve ayakta yanma hissi nöropati ile ilişkilidir ama yetersiz mobilizasyon ile de ilişkili olabilir. Motor anormallikler duyuşsal anormalliklerden sonra olurlar ve ekstremitelerde güçsüzlüğü, derin tendon refleksinde azalma, sinsi başlangıçlı paraparazi ve hatta paralizisi durumlarını kapsamaktadır. Otonom sinir sistemide ilaveten eklenebilir. Örneğin ortostatik hipotansiyon, terleme anormallikleri, impotans ve valsava manevrasına anormal yanıt gibi belirti ve bulgular olabilir.

D) Gastrointestinal Bulgular

Anoreksi, bulantı ve kusma ilerlemiş böbrek yetersizliği olan hastalarda tipik bulgulardır. Anoreksi genellikle hastalığın başlangıcında olur, intermittan ve yemeklerin belirli çeşitleri ile ilişkilidir. Bulantı başlangıçta esas olarak sabahları görülür. Protein enerji metabolizma anormallikleri, diğer hastalıklar (örneğin diyabetik hastalarda gastroparazi) ve verilen ilaç tedavisinin yan etkileri ile bulantı, kusma ve anoreksi ile birlikte malnütrisyonuna neden olurlar. Tükürükteki ürenin amonyağa dönüşümü sonucu olan ve solunum sırasında duyulan koku, üremik fetor olarak adlandırılır ve ağız içinde metalik tad olarak ifade edilen hoş olmayan semptom ile ilişkilidir. Diğer gastrointestinal bulgular sıklıkla sindirim kanalında görülen ülseratif ve enflamatuvar bulgular ile gastrointestinal kanamadır.

E) Hematolojik Bulgular

Normokrom, normositer anemi olmaktadır. Anemi böbrek hastalığına bağlı eritropoetin üretimindeki eksiklik nedeniyle olur. Diğer katkı yapan faktörler, eritropoetine eritroit kök hücrelerin yeterli yanıt vermemesi, üremiye bağlı hemolizin olması, vitamin eksiklikleri (örneğin folik asit) ve gastrointestinal kanaması ile ilişkili demir kaybıdır. Lokosit sayısı genellikle normaldir ve enfeksiyonlara yanıt olarak artış gösterir. Lökosit sayısı normal

olsa da immün sistem ve lökositler anormal etkilenmiştir, enfeksiyonların ciddiyeti ve sıklığı artmıştır. Trombositler sayıca normaldir fakat fonksiyonlarında anormallikler vardır ve kanama diyatezi olur.

F) Kemik Bulguları

İlerleyici KBH'lı hastalarda kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki anormallikler sonucunda meydana gelen çeşitli tipteki kemik patolojilerini anlatmak için renal osteodistrofi terimi kullanılır. Bahsi geçen patolojiler sekonder hiperparatiroidi, osteomalazi, dinamik kemik hastalığı ve çocuklarda gelişme geriliğini kapsar. Subkutanöz, vasküler, eklem ve visseral kalsifikasyonlar kalsiyum ve fosfor kontrolünün yetersiz olduğu hastalarda sıklıkla görülür. Renal osteodistrofinin en sık tipi sekonder hiperparatiroididir. Hastaların tümünde kemik biyopsisinde patolojik anormallikler elde edilir. Radyolojik bulgular hastaların sadece %40'ında görülür. Kemik ağrısı ve kemik kırığı gibi belirti ve bulgular hastaların %10'unda olur. Renal osteodistrofi uygun kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilgili tedaviler ile yavaşlatılabilir ya da engellenebilir.

G) Endokrin ve Metabolizma İle İlgili Bulgular

İlerlemiş KBH hastalarında seksüel disfonksiyon sıklıktır. İmpotans, infertilite ve libido kaybı primer hipogonadizm sonucu oluşur. Kadında hiperprolaktinemi amenore ve galaktore oluşumuna katkı yapar. Total T4, total T3 ve serbest T3 azalabilir ancak serbest T4, reverse T3 ve TSH normaldir. KBH'ın ilerlemiş evrelerinde hipoglisemik epizotlar, insülin renal katabolizmasının azalması ve renal glukoneogenezin azalması nedeniyle olurken, başlangıç evrelerinde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı (azotemik psödodiyabet) vardır. HDL'de azalma, VLDL ve trigliserit düzeyinde yükselme olur, total kolesterol düzeyi normaldir, lipoprotein A düzeylerinde yükselme olabilir. Protein sentezinde azalma ve katabolizmasında artış olur.

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

GFR'deki azalmanın yansıması olarak ilerlemiş KBH hastalarında serum Cr ve BUN düzeylerinde artış olur. Tipik anormallikler hiponatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi ve hiperürisemidir. Metabolik asidoz artmış anyon-gap ile birlikte dir.

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

Renal USG özellikle bazı KBH olgularının (polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati) tanısı koymada ve akut, kronik böbrek hastalık ayırımında çok faydalıdır. Simetrik boyutu küçülmüş böbrek varlığı (uzun aks<8,5 cm) KBH'ı desteklerken, normal boyutlu böbrekler kronik hadiseden daha çok akut böbrek hastalıklarını düşündürmektedir. Ancak bazı KBH olguları normal ya da büyük böbrek boyutları ile de ilişkilidir. Buna polikistik böbrek hastalığı, diyabet, amiloidoz örnek verilebilir. Renal arterlerin dubleks Doppler USG ile incelenmesi, renal sintigrafi ve magnetik rezonans anjiyografi tetkikleri renovasküler iskemik hastalığı şüphesi olan vakalarda tanı koymaya yardımcıdır. Voiding sistoüretrografi reflü nefropatisinin tespiti için faydalıdır. Bilgisayarlı tomografi papiller nekroz bulgularının tespiti ve böbrek taşı hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

2.8. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

Genellikle diyet ve medikal tedaviyi kapsayan konservatif tedavi tüm evredeki KBH'da uygulanır. Diyaliz ve transplantasyonu kapsayan renal replasman tedavileri evre 5 KBH'da uygulanması gerekmektedir. Konservatif tedavinin amacı azalmış böbrek fonksiyonları ile ilişkili tespit edilebilir, geri çevrilebilir nedenlerin tespit ve tedavisidir. Örneğin volüm kaybı, üriner sistem enfeksiyonları, obstrüktif üropati, nefrotoksik ajanların kullanımı, kontrolsüz hipertansiyon, primer etyolojik altta yatan nedenin aktivasyonu gibi durumların tespiti ve tedavisi kapsar. Konservatif tedavinin diğer amaçları KBH pogresyonunu yavaşlatmak ya da engellemek, özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalıkları gibi diğer komorbid eşlik eden hastalıkların komplikasyonlarının tedavisi ya da engellenmesi,

böbrek transplantasyonu için hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi ve hazırlanması olarak sayılabilir. İlâveten tedavinin tekrar gözden geçirilmesi nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ve renal rol ile atılan ilaçların doz ayarının yapılması gerekmektedir. KBH'lı hastaların eGFR<30 ml/dk/1,73 m² olduğunda nefroloji bölümüne sevk edilmesi uygun renal replasman tedavilerinin başlaması için nefroloji uzmanına gerekli zamanı sağlayacaktır.

2.8.1. Kronik Böbrek Hastalığında Progresyonun Yavaşlatılması

Diyabetik ve hipertansif hastalarda agresif kan şekeri ve kan basıncı regülasyonu KBH gelişim riskini azaltır. Özellikle diyabet, hipertansiyonu olan ya da her ikisi için aile öyküsü olan KBH açısından yüksek riskli bireylerin erken tespiti KBH progresyonunu önlemeye yönelik müdahalelerin yapılması gerekmektedir. Bu hastaların uygun takip testleri; idrar sedimentinin incelenmesi, gündüz ya da rasgele yapılan spot idrar örneklemesinde protein ya da albümin/kreatinin oranı, kan basıncı ölçümleri, serum kreatinin ölçümü ile eGFR hesabı olarak sayılabilir.

Kan basıncı kontrolü, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı, anjiyotensi reseptör blokörlerinin kullanımı, diyabetik hastalarda glisemik kontrolünü içeren belirlenmiş tedavi yaklaşımlarının KBH progresyonunda yavaşlama sağladığı gösterilmiştir. Bu uygulamalar eğer KBH başlangıcından itibaren uygulanmaya başlanırsa çok etkili olurlar. Kan basıncı kontrolü sadece KBH progresyonunda yavaşlama değil aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisi ve koroner arter hastalığı gelişim riskinde azalma sağlayacaktır. Hipertansiyon tedavisi tuzdan fakir diyet ve antihipertansiflerin kullanımını kapsar. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri ikili mekanizma ile hiperfiltrasyonunu azaltması nedeniyle seçilecek ilaçlar arasındadır. Bu ilaçlar sistemik kan basıncını düşürerek ve glomerüler efferent arteriyolde vazodilatasyon yaparak ilâveten glomerüler membran geçirgenliğini artırarak ve fibrojenik sitokinlerin sentezini azaltarak glomerüler tansiyonu düşürmektedirler. ARB'ler ACE inhibitörlerine göre daha az yan etkiye sahiptirler. Ancak ARB'lerin maliyeti daha yüksektir. Bu nedenle ARB'ler ACE inhibitörlerini tolere edemeyen veya yeterli yanıt vermeyen hastalarda tercih edilmelidirler. Yeni yapılan çelişmalar göstermiştir ki ACE inhibitörleri ile ARB'lerin kombine edilerek kullanılması, ilaçların tek başına kullanımına göre KBH progresyonunu yavaşlatıcı etkisi daha fazla olmaktadır. Önerilen kan basıncı kontrolü proteinürisi 1 gram/gün'den az olan

hastalarda 130/80 mmHg'nin altı ve proteinürisi 1 gram/gün'den fazla olan hastalarda 125/75 mmHg'nin altı olmalıdır. ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kan basıncı normal ve proteinürisi olmayan özellikle tip 1 diyabetli hastalarda renoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Sıkı glisemik kontrol özellikle diyabette nefropatinin (normalalbüminürik veya mikroalbüminürik dönemde) gelişimini azaltan diğer bir faktördür. Sıkı glisemik kontrolün diyabetik nefropati gelişmiş hastalarda (proteinüri>300 mg/gün) olan faydası belirgin değildir.

2.8.2. Üremik Komplikasyonların Tedavisi ve Engellenmesi

KBH çok daha ciddileştiğinde sıvı, elektrolit, ve asit-baz bozukluklarının engellenmesi ve tedavi edilmesi gereklidir. Bunun için ilk başta diyet değişikliklerinin yapılması şarttır. Aşırı sıvı yükünde sodyum kısıtlaması (günlük 2-3 gram sodyum), loop diüretikler önerilen medikal tedavidir. Tiyazid diüretikleri GFR<30 ml/dk/1,73 m² olduğunda etkin değildirler. Dilüsyonel hiponatremi durumunda günlük sıvı alımını kısıtlanmalıdır (1,5 litre/gün). Hiperkalemiyi engellemek için potasyumdan fakir diyet verilmelidir (40-60 mEq/gün). İlâveten potasyumun diğer egzogen kaynaklarının azaltılması gerekmektedir (örneğin kan transfüzyonu, K⁺ tutucu diüretikler veya SOAE ilaçlar). ACE inhibitörleri ve ARB'ler ilerlemiş KBH hastalarında renoprotektif etkilerinden dolayı kullanılırken, hiperkalemi ve böbrek yetersizliğinde artışa neden olabileceklerinden dolayı hastanın serum potasyum ve kreatinin değerleri dikkatlice takip edilmelidir. Hiperürisemi semptomatik gut hastalığına nadiren neden olur ve hiperüresemi ile ilgili tekrar eden problemler başlamadıkça düşük doz allopürinol tedavisi genellikle gerekli değildir. Hipermagnezeminin engellenmesi için Mg içeren antiasitlerden ve lavmandan kaçınılabilir. Serum bikarbonat düzeyi 22 mEq/L'den fazla düzeyde tutulmaya çalışılmalıdır. Aterosklerotik komplikasyonların risk faktörleri agresif tedavi edilmelidir. Üremik perikardit diyalizin başlaması için bir belirteçdir. Kısa süreli SOAE ilaç tedavisi ağrının palyasyonu için gerekebilir. Perikardiyosentez tamponat gelişmiş ise endikedir. Nörolojik komplikasyonlar, örneğin ensefalopati diyaliz başlaması için belirteçdir. Nöropati diyaliz ile fayda görür renal transplantasyon yapılacak olursa uzun süreli iyilik hali sağlanır. Gastrointestinal komplikasyonlar bulantı, kusma ve anoreksi diyaliz başlaması ile düzelir. Diyaliz sonrası bulantı kusmanın devamı durumunda non-üremik diyabetik gastroparazi, peptik ülser veya ilaçların yan etkisi gibi durumlar araştırılmalıdır.

Malnütrisyonun önlenmesi için diyetisyen önerileri alınmalıdır. Protein alımı için önerilen miktar 0,75 gr/kg/gün, günlük kalori alımı için önerilen miktar 30-35 Kkal/kg/gündür.

2.8.3. Renal Replasman Tedavisine Hazırlık

Bu konuda farklı tedavi yöntemleri ile ilgili olarak hasta bilgilendirilmelidir. Gelecekte hemodiyaliz için vasküler giriş yolu gerekebileceğinden ön kol vasküler yapının korunması hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir. Diyaliz ünitesine ulaşımı sağlayacak sosyal desteğin ve bazı hastalarda iş imkanının devam ettirebilmesi de önemlidir. Kreatinin klirensi 25 ml/dk'nın altına düştüğünde, Cr değeri >4 mg/dl olduğunda, ya da tahmin edilen diyalize başlama zamanı 12 aydan az olduğunda, hemodiyaliz için vasküler giriş yolunu sağlayabilecek arteriyo-venöz fistülün açılması gerekmektedir.

2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik Mineral Bozuklukları

Normal işleyişi olan bir böbrekte, serum normal fosfor ve kalsiyum dengesi 3 hormon ile sağlanır, bunlar parathormon (PTH), D vitaminin aktif metaboliti 1-25(OH)2D (kalsitriol) ve fosfatonin olan fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) dür. Bu hormonlar 3 organı primer olarak etkilerler; kemik, böbrek ve bağırsaklar. KBH hastalarında kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilgili dengesizlikler oluşur. GFR düzeyleri 45-50 ml/dk/1,73 m² olduğunda anormallikler başlar ve GFR 30 ml/dk/1,73 m²'den düşük olduğunda anormallikler mutlaka tespit edilir. KBH progresyonu ile birlikte gelişen patolojiler aşağıdaki gibi sıralanır.

- 1) Serum kalsiyum, fosfor, PTH ve D vitamini düzeyinde değişme
- 2) Kemik yapımı ve yeniden yapılanmasında bozukluklar nedeniyle spontan kırık oluşumu ve çocuklarda linear büyüme duraklama
- 3) İskelet sistemi dışında yumuşak dokularda ve arterlerde kalsifikasyonlar.

Bu patolojilerin tümü kemik mineral hastalığının bir parçasıdır.

2.9.1. Normal Fosfor Fizyolojisi

Fosfor kritik çok sayıda fonksiyona sahiptir. Bunlar kemik gelişimi, mineral metabolizması, hücre membran fosfolipid oluşumu, hücre haberleşmesi, trombosit agregasyonu, mitokondri metabolizması içerisinde enerji transferi. Bu önemli fonksiyonlardan ötürü fosfor düzeyi 2,5-4,5 mg/dl arasında tutulmalıdır. İnfantlarda fosfor düzeyleri yüksektir ve erişkindeki normal düzeylerine adolösan döneminde ulaşır. Total vücut fosfor miktarı toplam aşağı yukarı 700 gram kadardır. Bu miktarın %85'i hidroksiapatit kristalleri olarak kemikte depolanır. Geri kalan %14 intrasellüler alanda ve sadece %1'i ekstrasellüler alanda bulunur. Ekstrasellüler fosforun %70'ini fosfolipidlerin yapısında bulunan organik formu oluşturur ve %30'unu inorganik fosfor oluşturur. İnorganik fraksiyonun %15'ini proteinlere bağlıdır ve geri kalan %85'lik kısmı mono ve dihidrojen formları olarak serumda dolaşır. Fosfor ve fosfat terimleri birbirlerinin yerine kullanılabilir ancak fosfor, serumda dolaşan hidrojen fosfat ve dihidrojen fosfatın toplamıdır. Fosfor hemen hemen tüm yiyecekler içerisinde bulunmaktadır. Amerikan diyetinde ortalama 1000-1400 mg fosfor/gün bulunmaktadır. Günlük fosfor alımının 800 mg/gün olması önerilmektedir. Diyetle alınan fosforun 2/3'ü üriner atılıma uğrar ve 1/3'ü gayta ile atılır. Fosforun aşağı yukarı %70-80'ni filtrasyona uğradıktan sonra reabsorbe edilir ve %20-30'luk kısmı ise distal tübüllerde reabsorbe edilir. Serum fosfor düzeyi yükseldiğinde PTH ve FGF-23 düzeyleri artarak reabsorbsiyonuna engel olurlar. Renal fosfor atılımı aynı zamanda volüm genişlemesinde, metabolik asidozda, glikokortikoidler, kalsitonin, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının etkisi ile de artar. Fosforun bu regülasyonu büyük oranda proksimal tübülde gerçekleşir (Fırçamsı epitelde bulunan Na-fosfor kotransporter, Npt2b). Npt2b PTH varlığında veya serum fosforu yükseldiğinde fırçamsı epitelden uzaklaştırılır ya da katbolize edilir, böylece fosfor atılımı artar (64). Fosfatonin olarak isimlendirilen hormonlar fosfor atılımını regüle ederler. Bugün üç fosfatonin tanımlanmıştır; sFRP-4, MEPE ve FGF-23 (65). FGF-23 özellikle aktif kemik yeniden yapılanması sırasında osteositler tarafından üretilirler (fakat mRNA'sı kalp, karaciğer, tiroid/paratiroid bez, bağırsak ve iskelet kasında da tespit edilmiştir) (66). FGF-23, PTH'dan bağımsız olarak Npt2b reseptörlerine etki ederek fosfor atılımını sağlar (67) ve renal tübüllerde 1-alfa hidroksilaz aktivitesini inhibe ederler sonuçta hipofosfatemi ve düşük ya da normal kalsitriol düzeyine neden olurlar. FGF-23'ün ortamda olmaması hiperfosfatemi, PTH düzeylerinde düşme, kalsitriol düzeyinde artış ve kemik kaybına neden olur (68). Benzer şekilde FGF-23'ün ortam fazla bulunması sekonder hiperparatiroidi gelişiminde ilerlemeye

neden olacaktır. Fosforun yükselmiş düzeylerinde PTH ve FGF-23, D-vitamini aktivasyonunda farklılık gösterirler. PTH alfa hidroksilazı aktive eder ve artmış 1,25(OH)₂D vitamini PTH sekresyonunu geri besleme ile inhibe eder. FGF-23 1-alfa hidroksilazı inhibe eder ve azalmış 1,25(OH)₂D vitamini geri besleme ile FGF-23 sekresyonunu aktive eder.

2.9.2. Kronik Böbrek Hastalığında Fosfor Anormallikleri

Böbreğin fosfat kontrol edebilme yeteneği aşağı yukarı GFR'nin 50-60 ml/dk/1,73 m² olmasıyla birlikte bozulur. GFR'nin 25-30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi ile birlikte hiperfosfatemi gözlenmeye başlar (69, 70). KBH'ın ilerlemesi ile birlikte yeni düzen oluşur, serum fosfor düzeylerinde minimal yükseklik olur ve PTH düzeylerinde artış gözlenir. GFR düzeyleri 30-50 ml/dk/1,73 m² olduğunda fosfor düzeyinin normal aralıkta tutulabilmesi PTH hormonun artışı ile sağlanır. Bu bulgu ilk olarak Slatopolsky ve arkadaşları (71) tarafından ilerlemiş KBH hastalığı olan köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hayvanlara normal fosforlu diyet verildiğinde fraksiyonel fosfor atılımı ve PTH serum düzeyleri 20 kat kadar artmıştır. Fosfordan fakir diyet verildiğinde fraksiyonel fosfor atılımında ve PTH yüksekliğinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Fosfatın normal serum düzeylerinde tutulması amacıyla PTH düzeyindeki artış sekonder hiperparatiroidi gelişimindeki temel mekanizmadır. İnsan çalışmaları fosfor yüklenildiğinde PTH düzeyinde artış olduğunu ve fosfor kısıtlandığında PTH düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir (72). Diğer çalışmalarda ise fosforun direkt olarak PTH sentezini çok sayıda mekanizma ile regüle ettiği gösterilmiştir (73-76). Hiperfosfatemi ilaveten indirekt yolla PTH düzeyinde artışa da neden olur. 1-alfa hidroksilaz aktivitesinde azalmaya neden olur ve 25(OH)D vitaminin 1,25(OH)D vitaminine dönüşümü azalır. 1,25(OH)D vitamin düzeyindeki azalma direkt olarak PTH sekresyonunda artışa neden olur. KBH progrese oldukça PTH ve FGF-23 düzeyleri yükselir ve kalsitriol azalır (77). Artan FGF-23 ile birlikte daha fazla 1,25(OH)D vitamini düzeyi azalır. Hiperfosfatemi 1,25(OH)D vitamini düzeyindeki azalma, FGF-23'ün direkt etkisi ile daha fazla sekonder hiperparatiroidi gelişimi uyarılır (78). Gerçekten de çalışmalar, serum FGF-23 düzeylerinin sekonder hiperparatiroidi gelişimi için bir belirteç olduğunu göstermiştir (79). Bir çalışma, diyalize yeni başlayan hastalarda FGF-23 düzeyi ile mortalite arasında kuvvetli ilişki bulmuştur (80).

2.9.3. Normal Kalsiyum Fizyolojisi

Serum kalsiyum düzeyi 8,5-10,5 mg/dl aralığında sıkı bir şekilde kontrol edilir. Serum kalsiyumu total vücut kalsiyumunun %1'den azını oluşturur. Geri kalanı kemiklerde depolanır. İyonize kalsiyum genellikle serum kalsiyumunun %40'ını oluşturur ve fizyolojik aktiviteden sorumludur. İyonize olmayan kalsiyum albümin ve anyonlara örneğin sitrat, bikarbonat ve fosfata bağlıdır. Hipoalbuminemi varlığında iyonize kalsiyum artış gösterir. Bu nedenle serum total kalsiyum düzeyine bakılarak iyonize kalsiyum düzeyi tam olarak tahmin edilemez. Genellikle klinikte uyguladığımız formül serum albüminindeki her 1 gramlık azalmaya karşı total kalsiyuma 0,8 mg'lık ekleme yapılması şeklindedir. Ancak, KBH hastalarında, bu formülün kullanılarak iyonize kalsiyumun tahmin edilmesi spesifik olmamaktadır. İntestinal epitelden kalsiyum emilimi transmembran, doyurulabilir, D vitamini bağımlı TRPV5, TRPV6 reseptörleri aracılığıyla olur ve bağımsız olarak parasellüler yolla da kalsiyum absorpsiyonu olur (81).

Böbrekte kalsiyumun %60-70'i proksimal tübülde pasif reabsorpsiyona uğrar. Reabsorpsiyon transepitelyal elektrokimyasal gradiyent sayesinde olur. Bu gradiyent farkı su ve sodyumun reabsorpsiyonu yoluyla oluşturulur. Henle kulpunun çıkan kolunda kalsiyumun %10'u parasellüler reabsorpsiyona uğrar. Kalsiyum reabsorpsiyonun büyük kısmı bu parasellüler reabsorpsiyonla olsa da, kalsiyumun reabsorpsiyonun regülasyonu distal kıvrımlı tübülde, toplayıcı kanallarda ve kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kesiminde transsellüler mekanizma ile olmaktadır. Kalsiyum bu hücrelere TRPV5 ve TRPV6 kalsiyum reseptörleri aracılığı ile girmektedir. Kalsiyumla kalbindin 28k ile bağlandıktan sonra bazolateral membrana taşınır ve Na/C⁺⁺ değiştirici ve Ca⁺⁺ ATPaz ile reabsorpsiyon gerçekleşir (81). Distal nefron segmentinde lokalize olan bu TRPV5 ve TRPV6 kalsiyum reseptörlerinin çalışma düzeyleri kalsiyum, PTH, D vitamini, ve östrojen ile artar. 1980'lerde insanlarda ve hayvanlarda yapılan fizyolojik çalışmalar göstermiştir ki; iyonize kalsiyumdaki az miktarda düşme hızlı PTH salınımına neden olmaktadır. Bu etkide görev alan kalsiyum duyarlı reseptör (CaR), 1993'de tespit edilmiştir. CaR G-proteini süper-ailesi içerisinde yer almaktadır. CaR'nin aktivasyonu fosfolipaz C'yi uyararak inozitol 1,4,5-trifosfat artışına neden olur, intrasellüler Ca artışı olur ve PTH sekresyonu azalır. Tersine inaktivasyon intrasellüler kalsiyumu azaltır ve PTH sekresyonu artar (82). CaR kalsiyum kontrolünde görev alan organlarda bulunur, örneğin; parafoliküler C hücreleri, böbrek, bağırsak (82) ve muhtemelen

kemikte (83) bulunur. Böbrekte CaR mezengial hücreler ve tübüllerde bulunur. Henlenin ince çıkan kolunda CaR'nin aktivasyonu intrasellüler Ca⁺⁺ kontrasyonun artışı yoluyla parasellüler kalsiyum reabsorbsiyonu azaltır (84). CaR'nin böbreklerde, paratiroid ve tiroid bezinde regülasyonu kalsitriole bağlı olmaktadır.

2.9.4. Kronik Böbrek Hastalığında Kalsiyum Anormallikleri

Fosfora benzer şekilde serum kalsiyum düzeyleri genellikle GFR değeri 30 ml/dk/1,73 m² in altına düşene kadar normal sınırlar içerisindedir (85). KBH sürecinin sonlarına doğru serum kalsitriol düzeyi bağırsaktan kalsiyum Emilimini artıracak düzeylerde bulunamaz (86). İlâveten çoğu evre 3 ve 4 KBH hastasında maksimum tübüler reabsorbsiyon nedeniyle üriner kalsiyum atılımı çok azalmıştır (87). Normal sağlıklı bireyler kalsiyum aşırı yüklenmesine karşı, PTH ve kalsitriol aktivitesi ile bağırsaktan kalsiyum Emilimi azaltarak ve üriner Ca atılımı artırarak korunurlar. Ancak, KBH'da kalsiyumun normal düzeyinin devamı bozulmuştur. KBH'da kemiklerin kalsiyumu alma yetenekleri azalmıştır ve hastaların en azından %50'sinde kemik döngüsü yavaşlamıştır. Eğer bu hastalar kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılar kullanıyorlarsa ve fazla kalsiyum alıyorlarsa normal serum kalsiyum düzeyleri olsa bile pozitif kalsiyum dengesi oluşur ve üriner atılıma ve kemik alımına rağmen iskelet dışı organlarda kalsifikasyonlar gelişebilir (88). Bu kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılar ile toplam elementer kalsiyum alımı günlük 1500 mg ile kısıtlanmıştır. Bunun dışında günlük besinler ile 500 mg elementer kalsiyum alımı önerilmektedir (89). Günlük maksimum elementer kalsiyum alımı sağlıklı yetişkinde 2500 mg olmalıdır. KBH hastalarında oral alınan kalsiyumun %18-20'si emilmektedir. Eğer hasta günlük 2000 mg kalsiyum alacak olursa günlük 400 mg kalsiyum absorbe edilecektir. Bu rakam hastanın diyalize girdiği günler toplam 450 mg olacaktır. Diyalizat mayisindeki 2,5 mEq/L kalsiyum konsantrasyonu düşünüldüğünde 4 saat hemodiyaliz sonrası 50 mg IV kalsiyum verilmiş olacaktır. Bu nedenle bir KBH hastanın günlük kalsiyum alımı günlük 350-450 mg arasında olmaktadır. Kalsiyumun üriner yol ve terleme ile atılımı günlük toplamda 150-250 mg olmaktadır. Eğer hastanın rezidüel idrarı varsa günlük kalsiyum atılımı 50-100 mg daha fazla olabilir. Böylece hasta önerilen maksimum 2000 mg'lık kalsiyumu olsa bile pozitif kalsiyum dengesi içerisinde kalmaktadır (350-450 mg alım, 220-350 mg atılım). Anürik KBH hastasında bu fazla alınan kalsiyum kemiklerde ve iskelet dışı lokalizasyonda toplanmaktadır. Eğer kemik

normal döngüsü içerisinde ise kalsiyum kemikte depolanacaktır ancak genellikle KBH'da normal döngü görülmez. Eğer hastalar kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanırlarsa, kalsiyum dengesi genellikle nötral durumda veya hafif negatif durumda olur. Hastalar D vitamini kullandığı için bu emilim oranları artacağı düşünülürse ve hastalarda genellikle düşük döngülü kemik hastalığı olduğu için verilen kalsiyum iskelet dışı organlarda depolanacaktır. Bu nedenle adinamik kemik hastalığı olan KBH'da kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanılması önerilmemektedir (89).

2.9.5. D Vitamini

Kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol deride D3 vitaminine metabolize olur. Aynı zamanda besinlerde ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3) bulunur. Kanda ergokalsiferol ve kolekalsiferol vitamin D bağlayıcı protein (DBP) aracılığıyla karaciğere taşınır. Karaciğerde CYP27A1 enzimi ile OH grubu katılır ve kalsidiol olarak isimlendirilen 25(OH)D vitamini oluşur. Bu aynı zamanda laboratuvar testleri ile serumda ölçülen formudur. Böbrekte 25(OH)D 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) aktivitesi ile kalsitriole dönüştürülür. 1-alfa hidroksilaz aktivitesi düşük serum kalsiyum, düşük serum fosfor, östrojen, prolaktin, büyüme hormonu, kalsitriolün kendisi ve FGF-23 ile kontrol altındadır (90, 91). Kalsitriol genomik ve genom dışı mekanizmalar ile etki gösterir. Kalsitriol, bağırsaktan ve renal epitelden kalsiyum alımını TRPV5 ve TRPV6 voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivitesini artırarak, kalsiyum intrasellüler transport proteini kalbindin sentezini artırarak ve bazolateral Ca⁺⁺ ATPaz pompasının aktivitesini artırarak etki gösterir (81). Daha önce yapılan insan çalışmaları, diyaliz tedavisi alan hastalarda oral kalsitriol replasmanı parathormonu süprese etmektedir (92). Ancak, yeni yapılan çalışmalar 25(OH)D vitaminin de PTH sentezini azalttığı gözlenmiştir (93). İV kalsitriol tedavisinde PTH süpresyonu sağlamaktadır. Çalışmalar KBH hastalarında kalsidiol eksikliğinin oldukça sık olduğunu göstermiştir (85).

2.9.6. Paratiroid Hormon Fizyolojisi

Parathormonun en önemli fonksiyonu kalsiyum dengesini sağlamaktır.

- 1) Kemik mineral bozunumunu artırır böylelikle seruma kalsiyum ve fosfor salınır.

- 2) Renal kalsiyum reabsorbsiyonunu ve renal fosfor atılımını artırır.
- 3) Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırır.
- 4) İndirekt yolla, kalsitriol sentezini artırarak gastrointestinal kalsiyum ve fosfor emilimini artırır.

Paratiroid bez içerisinde salgılanmak üzere sekretuar granüller içerisinde depolanır. 84 aminoasitlik bir yapısı vardır. Salgılandıktan sonra yarı ömrü 2-4 dakika kadardır. PTH N-terminali, C-terminali ve arasındaki fragmandan oluşur ve bunlar karaciğer ile böbrekte metabolize edilirler. İlâveten bu fragmanlar direkt olarak paratiroid bezden salgılanırlar. PTH hipokalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol eksikliğine cevap olarak salınır. İyonize kalsiyumun ekstrasellüler komponenti PTH'un dakika dakika salınımı için en önemli belirleyicidir. İyonize kalsiyumdaki düşüklüğe ile PTH sigmoidal ilişki içerisinde. Sıklıkla bu kalsiyum-PTH eğrisi olarak isimlendirilir. Eski çalışmalar bu kalsiyum-PTH eğrisinin KBH'da sağa kaydığını göstermiştir. KBH da PTH sekresyonu için serum kalsiyum ayar noktası değişmiştir ve PTH süpresyonu için suprafizyolojik düzeylerde iyonize kalsiyum gereklidir. PTH, PTH1 reseptörlerine bağlanır. PTH1 G-proteini aliesi içerisinde yer alır, 7 transmembran parçası vardır. PTHrp, ilk 5 amino asiti PTH ile aynıdır ve normal sağlıklı bireyde böbrekten sekrete edilir ve PTH1 reseptörüne bağlanarak otokrin etki gösterir, sistemik etkisi yoktur. Kemikte PTH reseptörü osteoblastlarda vardır ve kemikte PTH zaman bağımlı etki gösterir. PTH sürekli olarak uzun süre verilecek olursa osteoblast farklılaşması ve nodül formasyonu inhibe edilir ancak aralıklı olarak uygulanması durumunda osteoblast proliferasyonunu ve mineralizasyonu stimüle eder (94). PTH ön planda mineral metabolizmasına etki etmektedir. Ancak, KBH da iskelet dışı yan etkileride olmaktadır; örneğin ensefalopati, anemi, iskelet dışı kalsifikasyonlar, periferik nöropati, kardiyak disfonksiyon, hiperlipidemi ve impotans.

2.9.7. Renal Osteodistrofi

Vücuttaki kalsiyum ve fosforun çok büyük kısmı kemik içerisinde depolanmaktadır. Trabeküler kemik, uzun kemiklerin epifizlerinde lokalizedir. Kortikal kemik uzun kemiklerin gövdesini oluşturur ve %80-%90'ı kalsifiyedir. Kemik yüksek oranda (kemik yapısının %90'ı) organize olmuş çapraz bağlı tip1 kollajen liflerini içerir, geri kalan yapıyı proteoglikanlar, kollajen olmayan proteinler örneğin osteopontin, osteokalsin, osteonektin ve alkalin fosfataz oluşturur. Ana kemik hücreleri kemiğin gelişimde önemli rol üstlenen

kondrositler, kemik yapımından sorumlu osteoblastlar ve kemik rezorpsiyonunda sorumlu osteoklastlardır. Osteoblastlar kemik iliğinde bulunan progenitör-mezankimal hücrelerinden köken alırlar. Progenitör-mezankimal hücrelerden sırasıyla osteoprogenitör hücreler, endosteal ve periosteal progenitör hücre ve en sonunda olgun osteoblastlar gelişir. Bu diferansiyasyon yolunu ilk olarak kemik morfojenik proteini ve transkripsiyon faktörü olan Runx2 ve sonradan sitokinler ve hormonlar kontrol eder. Kemik formasyonu tamamlandığında, osteoblastlar apoptoza gidebilir ya da kemik minerilizasyonu sonrasında tutsak kalan osteositlere dönüşürler (95). Osteositler çok sayıda kanallar aracılığıyla bağlantılıdır. Her ne kadar daha önceleri osteositlerin az öneme sahip hücreler olduğu düşünülse de şu an mekanik yüklenme neticesinde başlayan sinyalin iletilmesinde görevli oldukları düşünülmektedir (96). Osteoklastlar hematopoetik kök hücrelerden farklılaşarak oluşurlar ve kemiğin sinyal aldıkları ilgili bölgelerine göç ederler. Osteoklastlar yıkıcı enzimleri salgılayarak kemik rezorpsiyonunu sağlarlar. Rezorpsiyon tamamlandığında östrojenler, bifosfonatlar ve sitokinler apoptoza indükleyebilirken, PTH apoptoza inhibe edebilmektedir (95). Kemik yeniden yapılanma sürecinin kontrolü çok kompleks mekanizmalar ile olmaktadır. Osteoklast rezorpsiyonu, preosteoblast migrasyonu ve farklılaşması, osteoblast matriks oluşumu, minerilizasyon ve bekleme dönemlerinden oluşmaktadır. Herhangi bir zamanda kemik yüzeyinin %15-20'si yeniden yapılanma altındadır. Her bir kemikte bu süreç 3-6 ay gibi bir süreyi kapsamaktadır (95). Hangi kemik bölgesinin yeniden yapılanma sürecine girişinin seçilmesi ve osteoblast ve osteoklast sinyallerinin her biri osteoprotegerin (OPG) ve nükleer faktör kappa-beta reseptör aktivatörü (RANK) sistemi sayesinde olmaktadır. Bu kontrol sistemi yakın olarak kemik yeniden yapılanmasında görev alan tüm sitokinler ve hormonlar tarafından kontrol edilir. Bu hormonlar ve sitokinler PTH, kalsitriol, östrojen, glukokortikoidler, interlökinler, prostaglandinler ve TGF-beta süper-ailesine ait diğer sitokinlerdir (97). OPG, osteoporotik ve tümör nedenli kemik rezorpsiyonu olan hayvan modellerinde kemik rezorpsiyonunu çok iyi engellediği gösterilmiştir. Yeni bir ilaç olan denosumab insan monoklonal antikorudur ve RANK ligand'ını inhibe eder ve osteoporoz tedavisinde umut verici bir tedavi seçeneğidir (98-100). OPG/RANK sistem anormallikleri KBH hastalarında tespit edilmiştir. Ancak, KBH'da kemik yeniden yapılanma üzerine olan etkisi tam olarak açıklanamamıştır (101).

KBH hastalarında kemik kalitesi bozulmuştur ve normal sağlıklı popülasyon ile kıyaslandığında kalça kırığı riski artmıştır (102-104). 40'lı yaşlardaki diyaliz hastalarında yaş ve cinsiyet karşılaştırılması yapılan normal sağlıklı bireylere göre kalça kırığı riski 80 kat artmıştır (103). Bununla birlikte normal sağlıklı bireylerde meydana gelen kalça kırığı sonrası

mortalite oranına göre diyaliz hastalarındaki kalça kırığı sonrası mortalite oranı 2 kat fazladır (104,105). Çeşitli analizlerde kalça kırığı riskini yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, periferik vasküler hastalığın belirlediği tespit edilmiştir (102). Diğer çalışmalarda ilaveten PTH düzeyinin çok düşük ya da çok yüksek oluşu da kalça kırığı riskini artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (104,105). Japon erkekleri üzerinde yapılan bir çalışmada, diyaliz hastalarının %21'inde direkt grafi ile vertebral fraktür tespit edilmiş ve kalça ve lumbar fraktürün yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak geliştiği gözlenmiştir (106). KBH'da kemik histolojisi bozulmuştur ve DXA (dual enerji x-ray absorpsiyometri) ile altta yatan bu bozulmuş histoloji arasında bir ilişki bulunamamıştır (107, 108). Renal osteodistrofinin en iyi klinik değerlendirilmesi iliyaq kemikten alınacak trabekular kemik biyopsisi ile yapılabilmektedir.

Sekonder hiperparatiroidi nedeniyle olan yüksek döngülü kemik hastalığında fazla kemik formasyonu oranı, artmış hücre sayısı ve bazı vakalarda peritrabeküler fibroz (osteitis fibroza sistika) olmaktadır. Düşük döngülü kemik hastalığında düşük kemik yapım oranı, osteoid (mineralize edilmemiş kemik) yapımında artış (osteomalazi) ya da osteoid yapımında artış olmadan (adinamik kemik hastalığı) olabilir. Son olarak mikst üremik osteodistrofi terimi yüksek kemik döngülü ve osteoid miktarı artmış kemik hastalığı için kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, bu dünyada henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Renal osteodistrofinin farklı tiplerinin prevalansı son on yıl içerisinde değişmiştir. Osteitis fibroza sistika önceleri ön planda baskın olan tip iken adinamik kemik hastalığı ve mikst üremik osteodistrofi artış göstermiştir

2.9.8. Renal Osteodistrofide Patogenez

Mineral metabolizmasındaki ve kemik gelişimindeki değişiklikler KBH erken evrelerinde olabilir ve KBH progrese oldukça olumsuz etkiler artar. Bu değişikliklere çeşitli terapotik müdahaleler, örneğin D vitamini tedavisi gibi tedaviler, katkı sağlar. Renal osteodistrofinin 4 alt grubu vardır.

Osteitis fibroza sistika'da kemik döngüsü sekonder hiperparatiroidi nedeniyle artmıştır. Adinamik kemik hastalığında kemik döngüsü azalmıştır. Alüminyum depolanması bu hastalığa neden olabilse de, en çok izlenen şekli ile paratiroid bezin kuvvetli süpresyonu

sonucu olur. Peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında en sık gözlenen formudur. Osteomalazi kemik döngüsündeki azlığa mineralize edilmemiş osteoid dokusunda artış eşlik etmektedir. KBH hastalarında osteomalazi günümüzde sık bir olgu değildir, fosfor bağlayıcı olarak alüminyum içeren antiasitlerin kullanıldığı dönemde sık görülmekteydi. Mikst üremik osteodistrofi son alt tipidir ve yüksek ya da düşük kemik döngüsü gözlenebilir. Mikst üremik osteodistrofi kemik iliği fibrozu ve mineralize olmamış osteoid dokuda artış ile karakterizedir. Üremik kemik hastalığının diğer bir formu diyaliz ile ilişkili amiloidoza bağlı beta-2 mikroglobülin birikmesi neticesinde oluşan kemik hastalığıdır.

Genellikle hasta diyaliz tedavisine başlamadan önce kemik ağrıları ya da kemik kırıkları gelişmez. Ancak, kemik yeniden yapılanmasında subklinik değişiklikler KBH'ın erken evrelerinde olmaya başlar (242). Renal osteodistrofi terimi yerine günümüzde artık KBH'da kemik mineral bozuklukları terimi yeğlenmektedir. Histolojik olarak kemik volümü, kemik mineralizasyonu ve kemik döngüsü gibi parametreler değerlendirilmektedir. Renal osteodistrofi tedavisinde hiperfosfatemi tedavisi, kalsitriol ve D vitamini analogları, PTH'u direkt olarak süprese eden kalsimimetik ajanlar ve son olarak ciddi veya dirençli hiperparatiroide paratiroidektomi kullanılmaktadır.

1996 ve 1998 yılları arasında Tayland'da yapılan bir çalışmada diyalize giren 56 hasta arasında dinamik kemik hastalığı, hiperparatiroidizm, mikst üremik osteodistrofi, osteomalazi sıklığına bakılmış ve sırasıyla hastalar arasında %41, %29, %20, %4 tespit edilmiş (243). 2008 yılında Portekizde yapılan bir çalışmada 119 hemodiyaliz hastası kemik biyopsisi yapılarak değerlendirilmiş ve hastaların %59'unda dinamik kemik hastalığı tespit edilmiş (244). Bu yüksek prevalans NKF-DOQI'nın önerdiği klavuzdaki tedavi uygulanmasına rağmen ve önerilen fosfor ve kalsiyum serum düzeyleri sağlanmasına rağmen gözlenmiştir. KBH hastaları diyalize başlamadıkları dönemde bile dinamik kemik hastalığı prevalansı artmıştır, 84 evre 5 KBH hastası arasında yapılan kemik biyopsisi bir çalışmada değerlendirilmiş ve dinamik kemik hastalığı özellikle diyabetik hasta grubunda sık görülmüştür (245).

Plazma kalsitriol düzeyindeki düşüklük GFR 30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde gözlenir. Ancak çoğu çalışmada GFR 40-80 ml/dk/1,73 m² olduğunda kalsitriol düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir (16, 18, 29, 30). Fosfat retansiyonu direkt olarak kalsitriol sentezini azaltır (246). Çalışmalar serumda üremik toksinlerin birikmesinin kalsidiol'ün

kalsitriol'e dönemüşümünü azalttığını göstermiştir (247, 248). Düşük kalsitriol düzeyi direkt mekanizma ile PTH sekresyonunu artırır. Kalsitriol ve D vitamini analoglarının paratiroid bez proliferasyonunu azaltıcı etkisi TGF-alfa artışının engellenmesi sayesinde başarılı (248, 249). Ancak fizyolojik düzeydeki kalsitriol bile PTH'u, kalsitriol reseptörlerindeki üremik toksinlere bağlı etki sonucunda yeterince baskılayamayabilir (251, 252). İndirekt etkisi ile intestinal kalsiyum absorpsiyonu kalsitriol eksikliğinde azalır ve hipokalsemi neticesinde PTH sekresyonu artar. Kalsitriol yetersizliğinde PTH ve serum serbest kalsiyum düzeyi arasındaki ilişkiyi sağlayan ayar noktasında değişiklik olmuştur ve normal serum kalsiyum düzeyi PTH sekresyonunu yeterli süprese edemez (246).

Kalsiyum PTH sekresyonunda majör regülatuvar etkiye sahiptir ve bunu paratiroid bezlerde bulunan şef hücrelerinin yüzeyindeki CaR sayesinde başarır (253). Total serum kalsiyum düzeyi KBH hastalarında fosfor retansiyonu, kalsitriol düzeyindeki azalma ve PTH'a karşı kemiklerin direnç etkisi ile azalır. Devam eden hipokalsemi posttranskripsiyonel etki ile PTH mRNA sentezini artırır ve günler ve haftalar içerisinde paratiroid hücre proliferasyonunu artırır (254-260). KBH'da CaR sayısı hipertrofik paratiroid bezde, özellikle nodüler hipertrofi alanlarında azalmıştır (46-48). CaR ekspresyonundaki azalma paratiroid doku proliferasyonu ve artmış fosfor ile ilişkili gibi görülmektedir (261-263). Reseptör sayısındaki azalma nedeniyle normal serum kalsiyum düzeylerinde PTH yeterince baskılanamaz.

FGF-23 fosfat atılımını ayarlayarak serum fosfat düzeyini kontrol eden önemli bir peptittir (264, 265). Yüksek serum fosfat düzeyi ön planda kemiklerdeki osteositlerden FGF-23 sekresyonunu artırır. FGF-23 proksimal tübüldeki Na/Fosfor ko-transportu aktivitesini baskılar, böylelikle fosfat absorpsiyonu azalır ve fosfat atılımı artar (266). FGF-23 aynı zamanda böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesini azaltarak kalsitriol sentezini azaltır (267). KBH'da fosfor retansiyonu nedeniyle FGF-23 düzeyi fazla miktarda artmıştır (268-270). Paratiroid bezi FGF-23'ün hedef organıdır ve PTH sekresyonunu azaltıcı etkisi vardır. Ancak, üremide FGF-23'e karşı direnç vardır ve yüksek FGF-23 düzeylerine rağmen PTH düzeyide yüksektir (271). Klotho osteositler tarafından üretilen transmembran bir proteindir ve FGF-23 reseptör aktivitesi için gereklidir (272).

KBH'da kemiklerin PTH'a olan direnci, ön planda PTH reseptörünün dolaşan yüksek konsantrasyondaki PTH düzeyi nedeniyle downregüle olması ile alakalıdır ve hiperfosfatemi

ile kalsitriol yetersizliği de buna katkı sağlar (273). Son olarak PTH'nin (7-84) fraksiyonu antagonist etki yapmaktadır ve PTH direncine katkısı olabilir (274).

Kemik fonksiyonları ilerlemiş KBH hastalarındaki metabolik asidoz nedeniyle olumsuz etkilenir. Başlangıçta metabolik asidoz kemikten minerallerin bozunmasına ve salınmasına neden olur ve kemikten salınan karbonat asidozu nötralize etmeye yardımcı olur. Ancak, asidozla beraber kalsiyum salınımındaki kademeli artış kemik kalsiyum deposunu azalmasına neden olur (275-278). Asidoz osteoklastik aktiviteyi artırır (279). Diyaliz normal serum plazma bikarbonat düzeyini sağlayarak üremik kemik hastalığının ilerlemesini yavaşlatır.

K Vitamini anormallikleri KBH hastalarında kemik hastalığı açısından önemli bir faktör olabilir. Osteokalsin gibi kemik matriks proteinlerinin karboksilasyonu için K vitamini mutlaka olmalıdır (280, 281). Karboksile olmamış osteokalsin normal sağlıklı bireye göre kıyaslandığında, diyalize giren hastalarda yüksek bulunmuştur (282). Böbrek hastalığı olmayan bireyler arasında K vitamini eksikliği ile kalça kırığı riski arasında ve kemik dansitesinde azalma arasında bağlantı olabilir. 68 hemodiyalize giren hasta üzerinde K vitamini eksikliği ile kemik kırığı ilişkisi araştırılmış ve düşük serum "phyloquinone" ile kemik kırığı arasında yüksek ilişki bulunmuş (283). Bu hastalarda takip eden dört yıl içerisinde serum "phyloquinone" düzeyi 1,2 nmol/L'den yüksek olan hastalarda kırık gelişmez iken düşük olan hastalarda yıllık kırık insidansı %6 olarak tespit edilmiş.

Normal osteoblast diferansiyasyonu sekonder hiperparatiroidi ve osteitis fibrozada bozulmuştur. Bu kemik morfogenetik proteini-7 (BMP-7)'nin kısmen azalması nedeniyledir. BMP-7 normal çalışan bir böbrek varlığında yüksek düzeyde eksprese edilir ve osteoblast büyümesini ve diferansiyasyonunu sağlar. Kemik döngüsünün artması ile birlikte peritrabeküler kemik iliği boşluğunda fibroz gelişir. Renal kitlenin azalması ile birlikte hastalarda BMP-7'nin yokluğu osteoblastların daha fazla fibroblast benzeri hücrelere gelişmesine neden olabilir ve kollajen depolarında artış ve osteitis fibroza gelişir. Bu bahsedilen etkiler hayvan deneylerinde BMP-7 içeren tedavi verilmesini takiben peritrabeküler fibrozda azalma, normal osteoblast gelişiminin sağlanması ve kemik rezopsiyonunda azalma şeklinde gözlenmiştir (284).

2.9.9. Renal Osteodistrofide Radyolojik Bulgular

Çeşitli iskelet bulguları literatürde tanımlanmıştır, bunlar jeneralize demineralizasyon, subperiostal rezopsiyon, kemik kistleri ve patolojik fraktürlerdir (109). Patognomonik radyolojik bulguları dental lamina kaybı, kortikal kemikte incelmeye (distal falanks, distal klavikula, distal ulna, pelvis ve femur boynu inferiyor kenarı ve medial proksimal tibia), trabeküler formda kalınlaşma ve özellikle kafa kemiğinde olmak üzere tuz biber görünümü sayılabilir (109-110). Klasik form olan osteitis fibroza sistikada kemik hücrelerinde aktivite artışı, peritrabeküler fibroz ve kistik Brown tümörleri olmaktadır (109). Bu sayılan özellikler radyolojik olarak; çok farklı kemikte kortikal incelmeye, trabeküler paternde kalınlaşma, osteolitik lezyonlar ve tuz biber manzarası şeklinde görülmektedir ve bu bulgular kemikte hem osteolitik ve sklerotik komponentleri nedeniyle görülebilmektedir (109-111).

2.9.10. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik Mineral Bozuklukları Tedavisi

A) Fosfat Kontrolü

Hiperfosfatemi sekonder hiperfosfatemi patogenezinde direkt olarak PTH sekresyonunu uyarması ve indirekt yolla kalsitriol aktivitesini azaltarak önemli rol oynar. Hiperfosfatemi paratiroid bezdeki (ve belki de kemikteki) D vitamini reseptörlerinin downregülasyonuna katkıda bulunur (162). Fosfor aynı zamanda osteoblast transkripsiyon faktörü olan ve vasküler düz kas hücrelerini osteoblast fenotipine transforme edebilme yeteneğine sahip, bu yolla vasküler mineralizasyon ve kalsifikasyona neden olan Runx2'yi upregüle eder. Son olarak fosfor osteoblastlardan FGF-23 sekresyonunu artırır. Böylelikle hiperfosfatemide çeşitli derecede kemik mineral bozuklukları gözlenir, bu nedenle KBH hastalarındaki kemik mineral bozukluğunun tedavisindeki ulaşılması gereken önemli nokta fosforun normalizasyonudur. Maalesef çeşitli tedavi kombinasyonlarına rağmen hiperfosfatemi devam edebilmektedir (fosfordan fakir diyet, fosfor bağlayıcılarının kullanımı ve artırılmış diyalitik temizleme).

B) Diyet Tedavisi

Fosfor bitkisel ve hayvansal kaynaklı hücrelerde normal olarak bulunan bir elementtir ancak besinlerdeki fosfor içeriği ve bunların absorbe edilebilen kısımları oldukça farklılık gösterir. Örneği bitkisel kaynaklı besinlerde fosfor içeriği çoktur. Ancak, fitat varlığında sindirilmiş fosforun emilimi tam olabilmektedir, insanlarda bu enzim olmadığı için bitkisel kaynaklı fosforun emilimi daha az olmaktadır. Fosfor örneğin et, sakız, puding, karamelize kola ve çoğu “fast-food” içerisine yapay olarak ilave edilmiştir. Yiyeceklerin işlenmesinde kullanılan polifosfat ve pirfosfat çok daha hızlı şekilde absorbe edilir. Randomize çalışmalar diyaliz hastalarının fosforla işlenmiş hazır gıdaları kullanmamaları ile daha iyi fosfor kontrolü sağlanabileceğini göstermiştir (163). Diyetteki fosfor alımının kısıtlanması hayvan çalışmalarında sekonder hiperparatiroidiyi engellediği gösterilmiştir (164). Bu nedenle ileri evre KBH hastalarında diyetle fosfor alımının kısıtlanması ve fosfor bağlayıcılarının birlikte kullanımı daha etkilidir. NKF-K/DOQI klavuzu serum fosfor düzeyi normal ya da üst sınırdan fazla olduğunda veya PTH düşünülen üst sınırdan fazla olduğunda tüm KBH evrelerinde günlük fosfor alımının 800-1000 mg/gün ile kısıtlanmasını önermektedir.

C) Fosfor Bağlayıcıların Kullanımı

Alüminyumun fosfor bağlayıcı olarak kullanımı 1970’den 1980’e kadar popülerdi. Ancak, alüminyum ile osteomalazi gelişimi ve ensefalopati gelişimi arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonrasında tedavi edici eğilim yüksek doz kalsiyum karbonat kullanımına doğru kaymıştır. Takip eden on yıl içerisinde kalsiyum asetat kullanımının kalsiyum karbonata göre daha iyi serum fosfor kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Ancak, hiperkalsemi yönünden aralarında bir fark gözlenmemiştir (165). Takip eden çalışmaların bir kısmında kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki bulunmuştur (166,167). Bu nedenle ve beraberinde D vitamini kullanımı nedeniyle artan hiperkalsemi kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıların kullanımını zorunlu kılmıştır. 1998’de “sevelamer hydrochlorid” ortaya çıkmıştır. Yapılan araştırmalarda serum kalsiyumunu yükseltmeden serum fosforunu kalsiyum asetata oranla daha iyi kontrol altında tuttuğu gösterilmiştir (168,169). Çift kör bir çalışmada hastalar 1 yıl boyunca kalsiyum asetat ve sevalemer kullanımı ile izlenmiş ve serum fosfor düzeyleri benzer bulunmuştur. Ancak aorta

ve koroner kalsifikasyon sevalemerde ilerlemezken kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılarda progresyon olmuştur (170). Bu çalışmanın ikinci yılında da kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcıların vasküler kalsifikasyonu artırıcı etkileri devam etmiştir. Bu durum sevelamer ile olmamıştır (171). “The Renagel In New Dialysis Patents” (RIND) çalışması yeni diyaliz tedavisine başlayan hastaların %65’inde zaten koroner kalsifikasyonun olduğunu göstermiştir. 18 ay boyunca süren bu çalışmada kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanan 60 hasta ile 54 sevelamer kullanan hasta karşılaştırılmış ve kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullananlarda progresif vasküler kalsifikasyon olurken, sevalemer kullananlarda olmamıştır (172). Bir çalışmada Russo ve arkadaşlarınca (173) evre 3-5 KBH tanısı olan ancak diyaliz tedavisi almayan 90 hasta iki yıl boyunca izlenmiş, hastalar 30’ar kişilik gruplar halinde üçe ayrılmıştır. İlk gruba sadece diyetle fosfor kısıtlanan hastalar, ikinci gruba ilaveten kalsiyum karbonat (2 gram/gün) alan hastalar ve 3. gruba diyet ve sevalemer (1600 mg/gün) tedavisi alan hastalar alınmış ve primer sonlanım noktası koroner kalsifikasyon (çok kesitli spirial BT ile tespit edilmek üzere) olarak belirlenmiş. Çalışmayı tamamlayabilen 84 hasta arasında birinci ve ikinci grupla koroner kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki bulunmuş, sevalemer grubunda progresyon olmadığı gözlenmiştir. Diğer taraftan, CARE2 çalışması (174) ve BRIC (The Brazilian Renagel and Calcium) (175) çalışmasında sevalemerin ile kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılara kıyasla vasküler kalsifikasyona olan olumlu etkileri gözlenmemiştir.

Diğer bir kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı lanthanum karbonat 2005’de piyasaya çıkmıştır. Lanthanum karbonat intestinal fosforu etkili bir biçimde bağlar ve zayıfça absorbe edilir. Tabletler çiğnenebilir ve hastalar tarafından kolayca tolere edilir. Randomize çalışmalar lanthanum karbonat’ın serum fosforunu kontrol edebildiğini ve daha az hiperkalsemi yaptığını göstermiştir (176-178). Her ne kadar toksisitesi alüminyuma benzemesi endişelendirse de, alüminyumdan farklı olarak vücuttan temizlenmesi karaciğer aracılığıyla olmaktadır. Hayvan çalışmaları akıl karışıklığına neden olsa da, insanlarda yapılan çalışmalarda karaciğer toksisitesi, eritropoezde süpresyon ya da mental durumda değişiklik gözlenmemiştir (178). İlaveten direkt olarak kemik toksisitesi gözlenmemiştir. Randomize çok merkezli çalışmalarda kemik biyopsileri göstermiştir ki, lanthanum karbonat osteomalaziye neden olmaktadır. Ancak, kalsiyum karbonat dinamik kemik hastalığı insidansını artırmaktadır (179-181). Şu an için lanthanum karbonatın vasküler kalsifikasyonu engellediğine dair insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma yoktur. NKF-K/DOQI klavuzu kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılar ile günlük en fazla 1500 mg/gün kalsiyum alınımı önerilmektedir (günlük en fazla 3 adet kalsiyum karbonat tableti veya 9 adet kalsiyum asetat tableti). Günlük kalsiyum

alımı 2000 mg'den daha fazla olmamalıdır. Aynı zamanda serum total kalsiyumunun 10,2 mg/dl (2,55 mmol/L)'den fazla ve PTH'nin 150 pg/ml (16,5 pmol/L)'den az olması durumunda kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanımı önerilmemektedir.

D) Fosforun Diyalitik Temizlenmesinin Arttırılması

Konvansiyonel hemodiyaliz ile günlük 1000 mg fosfor temizlenebilmektedir, ancak günlük 1000 mg fosforun absorbe edildiği düşünülürse haftalık toplam 4000 mg fosfor retansiyonu olmaktadır (165). Nokturnal hemodiyalize giren hastalarda haftalık toplam fosfor temizlenmesi 2 kat daha fazla olmaktadır. Bir çalışmada 10 hasta haftanın 6-7 günü günde 8-10 saat süreyle 100 ml/dk/1,73 m² akım hızıyla hemodiyalize alınmış ve hastalarda fosfor bağlayıcıların kesilebilmesi, diyetle birlikte daha fazla fosfor alınabilmesi mümkün olmuştur (182). Bir çalışmada 26 hasta haftanın 6 günü uzatılmış süre ile hemodiyalize alınmış ve bu hastalar haftanın 3 günü 4 saat süre ile hemodiyalize giren 25 hastayla kıyaslanmıştır (183). Nokturnal hemodiyalize giren hastalarda serum fosfor ve PTH düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ve serum kalsiyum düzeylerinin aynı kaldığı tespit edilmiş ve fosfor bağlayıcı dozu azaltılabilmektedir. Bu nedenle serum fosforunun optimizasyonu için belki de diyet ve fosfor bağlayıcılara ilaveten farklı diyaliz rejimlerinin kullanılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

E) PTH Kontrolü

PTH, KBH hastalarında hiperfosfatemi, düşük kalsitriol ve yükselmiş FGF-23'e cevap olarak artmaktadır. Çoğu çalışma göstermiştir ki, hastaların en az %50'sinde sekonder hiperparatiroidi vardır (184). İlaveten artmış PTH sekresyonu ile birlikte PTH'nin kemik etkilerinde direnç vardır. Sonuç olarak, PTH normal popülasyona göre KBH hastalarında üst sınırın 2 ile 5 kat artması azalmış kemik döngüsü ile ilişkili gibi görülmektedir. Hangi PTH düzeyinden sonra homestazın bozulduğu ve PTH'nin maladaptif olduğu tam bilinmemektedir.

F) Evre 3-4 KBH Hastasında Yükselmiş PTH Tedavisi

Evre 3-4 kronik böbrek hastasında ideal PTH düzeyi bilinmemektedir. Çok uzun süredir PTH süpresyonunda kullanılan kalsiyumun, olası vasküler kalsifikasyon yan etkisinden ötürü ön görülen tedavi sağlanamamıştır. Yeni yapılan bir çalışmada hiperfosfatemisi olan, evre 3-4 KBH tanısı bulunan hastalar 8 hafta boyunca lanthanum karbonat tedavisi verilerek gözlenmiş ve PTH düzeylerinde plaseboya göre azalma tespit edilmiştir (185). Nütrisyonel D vitamini (ergokalsiferol ve kolekalsiferol) kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. DECALYOS II (Vitamin D, Calcium, Lyon Study II) çalışması Kooienga ve arkadaşları tarafından yönetilmiştir (186). Bu çalışmada 610 Fransız yaşlı kadın ve 322 MDRD'ye göre hesaplanan $eGFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastaya günlük 800 IÜ kolekalsiferol ve 1200 mg kalsiyum tedavisi verilmiş plaseboya göre biyokimyasal parametreler kıyaslanmıştır. D vitamini tedavisi serum düzeylerini yükseltmiş ve PTH serum düzeylerini düşürmüştür. Bu etki, $eGFR < 45 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan, $eGFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan ve $eGFR > 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan tüm hastalarda plaseboya kıyasla benzer olarak görülmüştür (hepsi için P değeri $< 0,001$). Ancak, bu çalışma ile kalsiyum ve D vitamini arasındaki etki farkı kombinasyon tedavisi yapıldığı için anlaşılammıştır (186). Evre 3-4 KBH hastalarında 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/ml düzeyinden daha düşüktür ve PTH artmış düzeyleri vardır. Evre 3-4 KBH hastalarında kolekalsiferol oral replasman tedavisi ile yapılan gözlemsel çalışmalar sonucunda serum 25(OH)D vitamini normal düzeylerine eriştiği gözlenmiştir (187). Yine bu çalışmalarda kolekalsiferol replasmanı ile evre 3 KBH hastalarında ortalama PTH düzeylerinde anlamlı düşme olurken, evre 4 KBH hastalarında PTH azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Dört randomize kontrollü çalışma 6 aydan uzun süre devam etmiş ve bu çalışmalarda plasebo ile doxercalsiferol (n=55 hasta) (188), paricalcitol (n=220 hasta) (159), alfacalcidol (n=176 hasta) (189) ve calcitriol (n=30 hasta) (190) kıyaslanmıştır. Tüm bu çalışmalarda plaseboya göre PTH süpresyonunda diğer ilaçların etkili olduğu ve tedavi alan hasta gruplarında kemik döngüsünün düzeldiği gözlenmiştir.

G) Evre 5D KBH Hastasında Yükselmiş PTH Tedavisi – Kalsitriol ve D Vitamini Analogları

Son 30 yıldır hiperparatiroidizm tedavisinde kalsitriol çözüm olmuştur. Ancak, ortak yan etkisi hiperkalsemi olmuştur. Başlangıçta yüksek serum kalsiyumu avantajdır, D vitamininden bağımsız olarak PTH süpresif etki sağlar. Ancak, hiperkalsemi endişe halini almıştır. Bu nedenle bağırsaktan daha az kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu yapan ve PTH'ı daha fazla süprese edebilen yeni D vitamini analogları tasarlanmıştır. Daha az kalsemik iki D vitamini analogu ABD'de bulunmaktadır. Bunlar 19-nor-1,25(OH)2D2 (paricalcitol) ve 1alfa(OH)D2 (doxercalciferol) ve diğerleri ABD dışında kullanımdadır (191). Diyaliz hastalarında tüm bu D vitamini analogları etkili PTH süpresyonu yapar (192-198). Ratlarda yapılan bir çalışmada, parikalsitol'un hiperkalsemi ve hiperfosfatüri yapıcı etkisi kalsitriol'e kıyasla daha olumludur (199). Bir çalışmada parikalsitol ile kalsitriol arasında tek hiperkalsemi epizot sayısı arasında bir fark bulunamamıştır ancak parikalsitol devamlılığı daha az olan hiperkalsemiye neden olmuştur (200). Retrospektif veriler incelendiğinde sağkalım avantajı D vitamini analogu verilmeyen hastalara kıyasla herhangi bir D vitamini analogu verilen hastalarda daha fazladır ve parikalsitol ile dokserkalsiferol'de kalsitriol'e göre daha fazla sağkalım avantajı tespit edilmiştir (201, 202, 203, 204). Ancak, bu verilerin prospektif çalışmalar ile kontrol edilmesi gerekmektedir.

H) Evre 5D Kronik Böbrek Hastasında PTH Yüksekliğinin Tedavisi – Kalsimimetikler

Kalsimimetikler Kalsiyum duyarlı reseptörün allosterik aktivatörleridirler ve bu sayede D vitamininden bağımsız olarak sinyalizasyon artırılır ve PTH salınımı azalır (205). Piyasada bulunan tek kalsimimetik ajan sinakalset HCL'dir. Bu ajanla ilgili yapılan başlangıç çalışmaları PTH süpresyonunda etkili olduğu ancak hipokalsemi yapabilmesi yönündedir (206). Faz II çalışmaları göstermiştir ki PTH süpresyonu ve kalsiyum, fosforun herikisi birlikte düşmesi kalsiyum, fosfor çarpımının azalmasına neden olmuştur (207). Faz III çalışmaları bu sonuçları doğrulamıştır. Dünya genelinde 1100 hasta üzerinde faz II çalışmaları esnasında kullanımı PTH süpresyonu ile birlikte kalsiyum, fosfor çarpımını azalttığını göstermiştir (208). Şu anki NKF-K/DOQI klavuzunda kullanılması onaylanmıştır.

Retrospektif faz III çalışmaları sinakalset ile tedavi edilen hastalarda hastaneye yatma sıklığında, fraktür gelişiminde, mortalite oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir (209).

I) PTH Yüksekliği Tedavisinde Paratiroidektomi

Sekonder hiperparatiroidiyi kontrol edebilmek için paratiroidektomi ihtiyacı PTH süpresyonu için daha esnek yeni medikal tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte azalmıştır. Ancak, verilen medikal tedavilere rağmen serum PTH düzeyi 1000 pg/ml'den daha fazla olan hastalarda geleneksel olarak önerilmektedir. Aynı zamanda buna serum kalsiyum düzeyi yüksek olması nedeniyle D vitamini ile analoglarını alamayan ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle sinekalseti kullanamayan hastalarda eklenebilir. ABD'de yapılan bir çalışmada paratiroidektomiye giden hastalarda, gitmeyenlere göre kıyasla mortalite ve kalça kırığı oranı daha az bulunmuştur (210, 211).

2.10. Diyaliz İle İlişkili Amiloidoz

Diyaliz ilişkili amiloidoz beta-2 mikroglobülin'in amiloid fibrilleri halinde dokularda depolanması sonucu oluşur (2-7, 112). Hücrelerin yüzeyinde sunulan major-histokompatibilite kompleksinin komponenti olan Beta-2 mikroglobülin proksimal tübülde katabolize edilir ve sonrasında reabsorbe edilir. Bu yüzden böbrek fonksiyonunun azalması ile birlikte beta-2 mikroglobülinin klirensi azalır ve dokularda yavaş yavaş depolanmaya ve plazmada toplanmaya başlar. Amiloidin doku depolanmasının histolojik tespiti hastalığın radyolojik ve klinik bulgularından çok daha öncesinde olur. Bir prospektif post-mortem çalışma eklemlerde amiloid depolanması 2 yıldan az hemodiyalize giren hastalarda %21, 4-7 yıl arası girenlerde %50, 7-13 yıl arası hemodiyalize girenlerde %90, 13 yıldan fazla girenlerde %100 tespit edilmiştir (113). Bununla birlikte hemodiyaliz sırasında elde edilen çok sayıda veri düşük geçirgenlikli selülozik diyaliz membranlarının Beta2-mikroglobüline karşı geçirgen olmadığını gösterdi. Diyaliz ile ilişkili amiloidoz şu anda eski verilere kıyasla çok daha az sıklıkta karşılaşıldı, şu anda çoğu diyalizin yüksek geçirgenlikli diyaliz membranları ile yapıldığı ve bunların beta-2 mikroglobülin klirensinin yüksek olduğu dikkate alınmalıdır (112). Bununla beraber hala bu daha modern hemodiyaliz tedavileri beta-2

mikroglobülin retansiyonu ile ilişkilidir. Peritoneal diyalize girenlerde hastalığın insidansı hala açık değildir. Bazı incelemeler periton diyalizinin hemodiyaliz ile benzer riskte olduğunu göstermiştir. Peritoneal diyaliz ile beta-2 mikroglobülinin temizlenmesi sınırlıdır (114).

2.10.1. Patogenez

Primer amilodozdaki immünoglobülin hafif zincir fragmanları ve sekonder amilodozdaki serum amlioid A'nın tersine diyaliz ilişkili amilodozda amiloid fibrilleri esas olarak beta-2 mikroglobülininden meydana gelmektedir (3, 115, 116). Diyaliz ilişkili amilodozlu hastalarda amiloid sinoviyal dokularda ve kemik kistlerinde, diğer amiloid formlarında olduğu gibi polarize ışık altında elma yeşili zemin içerisinde kongo kırmızısı şeklinde çift kırınım ile belirlenir. Beta-2 mikroglobülin kollajene karşı yüksek afinite göstermektedir. Bu durum kemik ve eklem tutulumunun ağır basmasını açıklamaktadır (3).

2.10.2. Beta-2 Mikroglobülin Klirensi

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar arasında dokularda öncelikli beta-2 mikroglobülin depolanması, modern yüksek geçirgenlikli hemodiyaliz ve/veya konvektif tedavilere rağmen substratların yeterli temizlenmesindeki eksiklik sebebiyle olmaktadır. Örneğin 70 kg ağırlığındaki anürik yetişkindeki yıllık beta-2 mikroglobülin birikimi sırasıyla düşük akım hızlı hemodiyaliz, yüksek akımlı hemodiyaliz, kısa günlük hemodiyaliz, gece hemodiyalizi ve kısa günlük hemofiltrasyon yöntemleri ile 111, 97, 77, 53 ve 51 gram tespit edilmiştir (112). Bu farka rağmen hastaların diyaliz öncesi plazma düzeyleri benzer olmaktadır. Peritoneal diyalizde beta-2 mikroglobülin temizlenmesi limitli olmaktadır (3). Bir çalışmada peritoneal diyalize karşıt olarak yüksek geçirgenlikli hemodiyalizde beta-2 mikroglobülin klirensi anlamlı olarak fazla bulunmuştur (114). Minimal derecede rezidüel glomerüler filtrasyonun ve renal fonksiyonun devam etmesi beta-2 mikroglobülin yıkımını ve klirensini belirgin artırmaya yeterli olur ve diyaliz ile ilişkili amiloidoza karşı koruyucu etki oluşturur.

2.10.3. Hemodiyaliz Membranları

Düşük geçirgenlikli membranlar ile hemodiyalize giren hastalarda plazma beta-2 mikroglobülin konsantrasyonları daha geçirgen membranlar ile diyalize giren hastalardan bir miktar daha yüksektir. Daha geçirgen membranlar daha fazla konvektif transport (beta-2 mikroglobülinin moleküler büyüklüğü nedeniyle transportu sınırlı olmaktadır) oranına sahiptir ve doğrudan beta-2 mikroglobüline bağlanmayı sağlarlar (117-122). Bu özellikler klinik açıdan önemli olabilir. Çok merkezli bir çalışmada 60 yaşının üzerinde diyalize başlayan hastalarda amiloidin kemik hastalığı gelişme riski, düşük geçirgenlikli membranlarda yüksek geçirgenlikli membranlara kıyasla 5 kat daha yüksek bulunmuştur (123). Retrospektif bir çalışmada, 89 son dönem böbrek yetersizliği olan hasta son 10 yıl boyunca tek tip diyaliz membranı ile hemodiyalize alınarak izlendiği dönemdeki verileri incelenmiş ve diyaliz ile ilişkili amiloidozun klinik semptomları düşük geçirgenlikli biyo-uyumsuz selüloz grubunda anlamlı olarak fazla ve yüksek geçirgenli biyo-uyumlu grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (124).

2.10.4. Diyaliz Esnasında Beta-2 Mikroglobülin Üretimi

Diyaliz prosedürünün kendisi diyaliz anında beta-2 mikroglobülin üretimini uyarabilir. Hemodiyaliz hastalarında beta-2 mikroglobülin artmış üretimi, “cuprophane” membranı ile diyalize girildiğinde periferik kanda artan monositler yolu ile olabilmektedir fakat daha uyumlu kompleman aktivasyonu yapmayan “polymethylmethacrylate” membranlar yolu ile bu durum oluşmaz (125). Biyo-uyumsuz membranların beta-2 mikroglobülin stimülasyonunu uyarması iki mekanizma ile olabilir. Hücrelerin membran ile teması ve kompleman komponentlerinin aktivasyonu (126). Lökosit ve monositlerin, diyalizat mayisi ile kontamine olması ve endotoksin benzeri stimülasyon sonucu beta-2 mikroglobülin salınımı meydana gelebilir (127). Yapılan çalışmalarda beta-2 mikroglobülinin serum düzeyleri hemodiyaliz ve periton diyalizi yapan hastalar arasında benzer bulunmuştur, bu nedenle diyaliz esnasında üretilen beta-2 mikroglobülin diyaliz ile ilişkili amiloidoza olan katkısı hala bilinmemektedir.

2.10.5. Reaktif Enflamasyonun Rolü

Amiloidin dokulardaki birikimi sonucu olan lezyonlar IL-1, TNF-alfa, TGF-beta gibi sitokinleri salgılayan aktive makrofajların göze çarpacak şekilde istilası ile ilişkilidir (9). Bu makrofajların beta-2 mikroglobülin artıklarını yeterli fagosite edemediği görülmektedir (10). Böylece destüriktif spondiloartropatinin bu depolanmaların yeterli fagosite edilememesi ve reaktif enflamasyonun devam etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Enflamatuvar mediatörlerinin artışı kan-diyaliz membranı, ya da kan-endotoksin ve diğer diyalizat komponentleri ile etkileşimi sonrası olabilir. 480 diyaliz hastasını içeren bir çalışmada, diyaliz membranı, sıvı tedavisi, demografik ve laboratuvar verileri ile beta2- mikroglobülin ilişkili kemik kistleri ve karpal tünel sendromu birlikteliği değerlendirilmiş ve yüksek CRP'nin risk faktörü olduğu, yüksek albümin değeri ile rezidüel GFR'nin düşük risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (128). Beta-2 mikroglobülin direkt olarak osteoklast formasyonunu uyararak kemik destrüksiyonuna neden olmaktadır (129). Rezidüel GFR, yaş, diyaliz süresi ve CRP düzeyleri beta-2 mikroglobülin amiloidozunda önemli diğer faktörlerdir (130).

2.10.6. Beta-2 Mikroglobülinin Değişimi

Glikolize beta-2 mikroglobülin 3-deoxy glukoz aktivasyonu sonucu oluşur. Amiloid depozitlerinde tespit edilmiştir (131). Böbrek yetersizlikli hastalarda beta-2 mikroglobülin modifikasyonu olabilmektedir. Amiloid depolarında glikolize beta-2 mikroglobülin bulunması, bu lezyonların artmasına neden olabilir. Bunu sitokin sekresyonu ve kemoatraktan sekresyonunu artırarak sağlar (132-134). En az üç önemli glikolize beta-2 mikroglobülin molekülü tanımlanmıştır bunlar; pentosidine-beta-2 mikroglobülin, karboksimetillizin-beta-2 mikroglobülin, imidazol-beta-2 mikroglobülin. Bu bahsedilen moleküller monosit migrasyonunu ve sitokin sekresyonunu artırır. Özellikle kemik ve eklem destrüksiyonuna neden olan enflamatuvar cevabı başlatır. Glikolize beta 2 mikroglobülin monosit apopositini yavaşlattığı gösterilmiştir ve monosit fenotipini değiştirdiği gösterilmiştir. Diğer önemli bir bulgu makrofaj enfiltrasyonu olduğunu gösterilmiştir. Makrofajlardan sonra fibroblastların amiloid patogeneze anahtar rol oynadığı görülmüştür. Glikolize beta-2 mikroglobülinin patojenik etkisi aminoguanidin kullanımı yolu ile engellenebilir. Aminoguanidin glikolizasyonu inhibe eden bir ajandır. Diyaliz ile ilişkili amiloidoz'da aminoguanidin'in

potansiyel yararı in-vitro bir çalışmada gösterilmiştir. D-glukoz bu ajanın varlığında ve yokluğunda beta-2 mikroglobülin ile inkubasyona bırakılmıştır ve aminoguanidin'in glikozilasyonu anlamlı derecede inhibe ettiği bulunmuştur (135).

2.10.7. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Diyaliz ile ilişkili amiloidozun en önemli klinik görünümü karpal tünel sendromu, kemik kistleri, spondiloartropati, patolojik kırıklar ve şişmiş ağırlı eklemler (özellikle skapulohumeral periartrit) olarak sıralanabilir (2-4, 136). Karpal tünel sendromu ile ilgili semptomlar ve omuz ağrısı en sık rastlanan semptomlardır. Bununla birlikte diyaliz ile ilişkili amiloidoz subkutanöz dokularda, deride daha az sıklıkta rektal mukozada, karaciğerde, dalakda ilaveten birikim yapan sistemik bir hastalıktır (136, 137-139). Primer amiloidozdan farklı olarak diyaliz ile ilişkili amiloidozda organ tutulumuna bağlı nadiren klinik bulgular oluşur.

A) Karpal Tünel Sendromu

Diyaliz ile ilişkili amiloidozun en sık görülen klinik sonuçlarından biridir. Uzun süre hemodiyalize giren hastalarda tanı alırlar. Ortalama diyalize başlangıcından 8-10 yıl sonra tanı almaktadır (140).

B) Spondiloartropati

Amiloid depolanmasına bağlı spondiloartropati özellikle omurga tutulumu ile birlikte bildirilmiştir. Bu depolanma spondiloartropatiye ve radikülopatiye neden olmaktadır. Boyun ağrısı amiloide bağlı spondiloartropatide ilk klinik ipucu olabilir. Lezyonların genişliği ile ilgili en değerli bilgiyi MRI sağlar. Disk aralığının daralması ve vertebral erezyon ortak bulgudur ve subkondral sklerozda görülür (141, 142), ya da epidural alandaki enfiltrasyon yoluyla kauda ekuina basısına neden olabilir (143).

C) Kemik tutulumu

Diyaliz ile ilişkili amiloidozun kemik bulguları tipik olarak uzun kemiklerin distalinde meydana gelen kistlerdir. Diyaliz hastalarında şiddetli hiperparatiroidinin kemik üzerindeki etkisi sonucunda oluşur ve Brown tümörü olarak isimlendirilir. Bu kistler aynı zamanda amiloid içerirler. Zamanla büyürler ve patolojik kırıklara neden olabilirler. En sık parmaklar, femur başı ve humerus başı, asetebulum, tibia ve distal radiusta kırıklar olmaktadır.

D) Gastrointestinal Tutulum

Diyaliz ile ilişkili amiloidozun gastrointestinal komplikasyonları fazla değildir. Kolon en sık etkilenen yerdir. Malabsorbsiyon, kolonik dilatasyon ya da perforasyona neden olabilir (144-146). Diğer etkilenen bölümleri dil, özefagus, mide ve ince bağırsaklardır.

E) Diğer Organ Tutulumları

Kardiyak, pulmoner cilt tutulumu diyaliz ile ilişkili amiloidozda çok nadir olarak tanımlanmıştır.

2.10.8. Beta-2 Mikroglobülin Serum Düzeyleri

Beta-2 mikroglobülin konsantrasyonları diyaliz hastalarında artmıştır. Beta-2 mikroglobülin düzeylerinde normale göre 0,8-3 mg/L artış vardır(147). Beta-2 mikroglobülin serum düzeyleri tek başına tanı koymak için yeterli değildir. Diyaliz ile ilişkili amilodoz olmayan hastalarda da beta-2 mikroglobülin serum düzeyleri yüksektir.

2.10.9. Radyolojik Bulgular

Konvansiyonel radyografi sıklıkla ilk tanı anında ve takipte kullanılır. Radyolüsent lezyonlar etrafındaki ince sklerotik sınır kemik kistlerinin görünümüdür. Bu lezyonlar zamanla birlikte sayı ve boyutta artma eğilimindedirler. Bilgisayarlı tomografi, MRI özellikle küçük lezyonları tespit etmede ve non-aksiyal iskelet lezyonlarını belirlemede faydalıdır (148, 149). İlâveten yumuşak doku depolanmasını belirlemede faydalıdır. Her nasılsa, godolinium'un MRI esnasında kullanımı nefrojenik sistemik fibrozu olarak bilinen ciddi hastalık ile ilişkilidir. Bu nedenle, orta ve ciddi renal yetersizliği olan hastalarda, godoliniumlu MRI tetkiki sonrasında hastanın diyalize alınması gereklidir. Sonuç olarak, godolinium ihtiva eden görüntüleme yöntemlerinden orta ve ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda kaçınılmalıdır. Diyaliz hastalarında kullanılabilir.

2.10.10. Değerlendirme ve Tanı

Diyaliz ile ilişkili amiloidoz genellikle karakteristik klinik ve radyolojik özellikleri olan diyaliz hastalarında şüphelenilir. Bununla birlikte amiloid doku depozitleri bu klinik özellikler ortaya çıkmadan daha önce olmaktadır. Diyaliz ile ilişkili amiloidozun tanısı tipik klinik özelliklerin varlığında belirlenmiş doku depozitleri olduğu bilinen yerlerden (sinoviyal biyopsisi, eklem sıvısı) örnek alınması ya da karakteristik radyolojik görünümünün, çok sayıda kemik kistlerinin olması ve bunların zamanla büyümesi ile konulur (3). Beta-2 mikroglobülin düzeyi amiloidoz tanısı için belirleyici değildir, altın standart tanı yöntemi biyopsidir (6). Buna rağmen genellikle diyaliz ile ilişkili amiloidoz tanısı, tipik klinik bulgular ve karakteristik radyolojik bulgular ile konulmaktadır.

2.10.11. Tedavide Cerrahi ve Analjezi

Diyaliz ile ilişkili amiloidozun en sık komplikasyonları karpal tünel sendromu ve stratejik bölgelerdeki (örneğin femur boynu) kemik kistlerinden dolayı olan patolojik fraktürlere olan eğilimdir. Analjezikler periartiküler ve kemik ağrılarının palyasyonuna yardımcıdır. Artroskopik ya da açık omuz cerrahisi ile sinoviyumdaki amiloid enfiltratlarının

temizlenmesi ağrıda dramatik düzelme sağlar (150). Femur boynundaki amiloid kistlerinde küretaj ya da kemik nakli yapmak ağrının kontrolünde çok faydalıdır (151). Etkilenen eklem protez implantasyonu yapmak, hastanın performansını artırıcı, ağrıyı azaltan ve yeterli mobilitiyi sağlayan bir yöntemdir

2.10.12. Tedavide Beta-2 Mikroglobülin Kliresninde Artış Sağlama

Diyaliz tedavisinin süresini, sıklığını ya da tipini değiştirmek potansiyel önemli stratejilerdendir (152).

1-) Kısa diyaliz süresinde (2 saat) hızlı kan akımı (400 ml/dk) ile yapılan diyalize göre 4 saat sürede düşük akım hızı (200 ml/dk) ile yapılan diyaliz daha büyük miktarda beta-2 mikroglobülin temizler.

2-) Noktürnal diyaliz (haftanın 6 gecesi 8 saat süre ile düşük kan akım ve diyalizat akım hızı ile yapılan), konvansiyonel hemodiyalize (haftanın 3 günü 4 saat) kıyasla beta-2 mikroglobülin kliresninde anlamlı derecede artış (585'e karşılık 127 mg/hafta) ve plazma beta-2 mikroglobülin konsantrasyonlarında fazla miktarda gerileme (%39'a karşı %21) sağlamaktadır (153).

3-) Kısa günlük hemodiyaliz konvansiyonel hemodiyalize kıyasla moleküllerin temizlenmesinde daha etkili bulunmuştur.

4-) Beta-2 mikroglobülinde anlamlı miktarda arınma hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon ile olmaktadır. Tüm bu yöntemlere rağmen beta-2 mikroglobülin düzeyleri hala yüksek düzeylerde kalmaktadır (154-158).

2.10.13. Tedavide Renal Transplantasyon

Başarılı renal transplantasyon plazma beta-2 mikroglobülin düzeylerini normale getirir ve eklem ağrıları genellikle çabucak düzelir (6, 159, 160). Zamanla birlikte amiloid depozitlerinde gerileme meydana gelir. Bir çalışma diyaliz ile ilişkili amiloidozlu 9 hastadan 8'inde artiküler amiloid depozitlerinde renal transplantasyondan yaklaşık 5 yıl sonra gerileme tespit edilmiştir (160). Buna karşılık kemik kistleri çok daha yavaş gerilemektedir (160). Renal transplantasyon diyaliz ile ilişkili amiloidoz progresyonunu durduran ve gerileyen tek

tedavi yöntemidir. Uygun analjezi spesifik medikal tedavi değildir. Yüksek geçirgenlikli hemodiyaliz membranlarının kullanımı akla uygun gibi görünmektedir. Ancak, diyaliz ile ilişkili amiloidoz progresyonunu ya da yeni lezyonların gelişimini önlemek için kesin bir yol değildir.

2.11. Spondiloartropati Tanımı

Spondiloartrit veya spondiloartropati terimleri ortak klinik özelliklere sahip hastalık grubunu adlandırmak için kullanılır. Bu grubun en fark edilen özellikleri aksiyal eklemlerde (özellikle sakroiliyak eklemden) enflamasyon, asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremitelerde) ve entezittir (ligament ya da tendonların kemiklere tutunma noktalarında enflamasyon). Diğer özellikler arasında; genital ve cilt lezyonları, göz ve bağırsak enflamasyonu, önceki ya da devam eden enfeksiyon hastalıkları ile olan ilişkisi ve insan lökosit antijeni (HLA) B27 ile olan kuvvetli ilişkisi sayılabilir (225). Günümüzde artık spondiloartrit (SpA) teriminin kullanılması yeğlenmektedir.

SpA ailesi aşağıdaki hastalıkları içermektedir

- 1) Ankilozan spondilit
- 2) Undiferansiye SpA
- 3) Reaktif artrit (önceden Reiter sendromu olarak adlandırılırdı)
- 4) Psöriyaz ve psöriyatik artrit ile ilişkili SpA
- 5) Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili SpA
- 6) Juvenil SpA

2.12. Spondiloartropatide HLA-B27'nin Önemi

Birinci derece akrabalar arasında SpA'nın görülme oranı %12'dir (287). AS SpA'nın prototipidir. AS büyük ölçüde ailevidir, genel popülasyona göre kıyaslandığında, AS hastalarının kardeşlerinde hastalık riski 50 kat daha fazladır (288). Günümüzde artık SpA'nın genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bu hastalığa bireyleri hassas hale getirdiği bilinmektedir. Majör histokompatibilite genleri SpA için %40-50 genetik duyarlılık verir.

HLA-B27 tüm genetik duyarlılık yapan nedenlerin %30'unu oluşturur (289, 290). İlâveten günümüzde çok sayıda majör histokompatibilite geni olmayan SpA duyarlaştırıcı genetik faktörler tespit edilmiştir; örneğin IL23R (interlökin 23 reseptörü), ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), IL1R2 (interlökin 1 reseptör 2), ANTXR2 (antraks toksin reseptör 2), TNFSF15 (tümör nekroz faktör (ligand) süper-aile üyesi 15), ve KIR (killer immünoglobülin reseptör) gibi (291). Ancak, HLA-B27 hala SpA ile ilişkili genel faktörlerin temel taşıdır.

Dünya genelinde HLA-B27'nin 70'den fazla alt grubu tanımlanmıştır (292). En yaygın alt tip olan HLA-B2705 atalardan kalma alt tip olduğu düşünülür ve beyaz ırk ile Amerikan Kızılderililerinde yaygındır. HLA-B2704 alt tipi Asyalılarda sık iken HLA-B2702 Akdeniz Bölgesinde yaşayanlarda sıktır (293). İlginç olarak HLA-B27'nin coğrafi dağılımı malarya endemilerinin negatif seleksiyonu sonucunda olduğu görülmektedir (294-297). HLA-B27 alt tipleri özellikle AS ile ilişkili gibi görülmektedir. HLA-B2704 hastalıkla kuvvetli ilişki gösterirken bunu HLA-B2705, HLA-B2702, HLA-B2707 izlemekte ve en zayıf ilişki HLA-B2706 ile HLA-B2709 'da görülmektedir (291). Literatürdeki çalışmalara bakılırsa AS olan hastaların %80-95'inde HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (291). HLA-B27 pozitif monozigotik ikizlerde konkordans %63 iken, dizigotik ikizlerde %23 dür (290). Türkiyede yapılan bir çalışmada HLA-B27 sıklığı Türk popülasyonunda %4,5 bulunmuştur (286). Yine aynı çalışmada sağlıklı türk popülasyonu içerisinde HLA alt tiplerine bakılmış ve sırasıyla HLA-B2705 (54,3%), HLA-B2702 (%31,4) , HLA-B2703 (%2,9), HLA-B2704 (%2,9) ve HLA-B2702/B2705 (%8,5) tespit edilmiştir.

2.13. Spondiloartropati Alt Grupları

2.13.1. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit omurgadaki entez bölgeleri ve eklemlerin aseptik enflamatuvar hastalığıdır. Türkiyede yapılan bir çalışmada 20 yaşından büyük 2887 birey arasında ankilozan spondilit prevalansı %0,49 olarak bulunmuş ve yine aynı çalışmada erkekler arasında prevalans %0,54 bulunurken kadınlar arasında %0,44 olarak bulunmuştur (285). Türkiyede yapılan başka bir çalışmada ankilozan spondilit tanısı olan bireyler arasında HLA-

B27 sıklığı %90,2 olarak tespit edilmiştir (286). Yine aynı çalışmada ankilozan spondilit tanısı olan bireyler arasında HLA-B27 alt tipleri arasında HLA-B2705 (%54,3) en sık alt tip olarak tespit edilmiş olup diğer alt tipler sırasıyla HLA-B2702 (%26.1), HLA-B2704 (%6.5) ve HLA-B2707 (%2,2) olarak tespit edilmiştir. Ön planda erkekler etkilenmektedir, erkek:kadın oranı 2,5:1 ile 5:1 arasında değişmektedir. Ankilozan spondilit tipik olarak genç erişkin dönemde başlar. Ancak, ilişkili semptomlar adolesan dönemde ya da daha önce olabilmektedir. Juvenil idiyomatik artritli çocukların %15'inden fazlası juvenil başlangıçlı SpA olarak sınıflandırılmaktadır. Ankilozan spondilitin ilk semptomu sıklıkla enflamatuvar omurga ağrısıdır. Sinsi başlangıçlı sırt ağrısı ve/veya kalça ağrısı 3 aydan daha fazla sürmektedir, sırt ağrısı gece uykudan uyandırır ve sabah tutukluğu olur. Şikayetler egzersiz ile azalır. Enflamatuvar sırt ağrısına yorgunluk sıklıkla eşlike eder. Enflamasyon uygun bir şekilde kontrol altında tutulmaması spinal hareketlilikte progresif azalmaya ve kalıcı tutukluğa neden olur.

Tanı modifiye New York kriterlerine göre konulmaktadır (Tablo 6). Radyografik değerlendirme bu kriterlerin anahtar bileşenidir. Sakroiliyak eklemde klasik değişiklikler eklem aralığında erozyonlar, yalancı genişleme, subkondral skleroz ve sonunda ankiloz ve sakroiliyak eklem aralığının tamamen kapanmasıdır. Spinal kolonun radyografisi vertebralarda kareleşme ve sonrasında sindesmofitlerin oluşumu, faset eklem füzyonunu ortaya çıkarabilir. Radyografik sakroiliyit sıklıkla geç başlangıçlıdır, erken tanı enflamatuvar sırt ağrısı varlığında MR görüntüleme ile sakroiliyit varlığının tespiti ile olabilmektedir. HLA-B27 ankilozan spondilit tanısında nadiren belirleyicidir. Ancak, klinik olarak tanıda şüphe var ise, HLA-B27 testi tanıda yardımcı olur.

Ankilozan spondilit tanısı olan hastaların %30'undan çoğunda periferik artrit olmaktadır. Tipik olarak alt ekstremitte eklemlerinde asimetrik oligoartrit olmaktadır. En sık diz eklemi etkilenmektedir. Kalça eklemi tutulumu hastalık gidişatında herhangi bir zaman olabilir ve son derece destrüktif olabilmektedir. Entezit ankilozan spondilit için karakteristik bir bulgudur. Aşil tendon entezitine genellikle aşil tendon bursiti de eşlik eder.

Tablo 6. Ankilozan spondilit için Modifiye New York Kriterleri (1984)

A. Tanı
1.Klinik kriterler
a.Dinlenmekle azalmayan, egzersiz ile azalan, 3 aydan daha uzun süren sırt ağrısı veya tutukluğu
b. Frontal ve sagittal düzlemde spinal hareketlilikte azalma
c. Göğüs ekspansiyonunda sınırlanma
2.Radyolojik kriter
Sakroiliyit: bilateral grade 2 ya da tek taraflı grade 3-4
B. Sınıflandırma
1.Birden fazla klinik kritere eğer radyolojik kriter eşlik ediyorsa ankilozan spondilit tanısı konulur
2.Olası ankilozan spondilit
a. 3 klinik kriterin olması ancak radyolojik bulgunun olmaması
b. Klinik kriteri karşılayan herhangi semptom ve bulgunun olmaması radyolojik bulguların varlığı

Oküler enflamasyon sıklıkla anterior üveyit (irit) ankilozan spondilit tanısı olan hastaların %40'ında herhangi bir zamanda gelişir. Akut anterior üveyit tipik olarak ağrılıdır, fotofobi vardır ve tedavi edilmediğinde görme keskinliği bozulur. Diğer bir özelliği ise tek taraflı oluşu ve tekrarlayıcı olmasıdır. Eklem dışı hastalık bulguları pek beklenmez ve aortik yetersizlik, kardiyak ileti defektleri ve pulmoner fibroz görülebilir. Son yıllarda ankilozan spondilitin ciddiyetini, progresyonunu, hastalık aktivitesini ölçmek için dökümanlar oluşturulmuştur.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity)

Ankilozan spondilit aktivitesini değerlendirme ve ölçmede altın standart BASDAI'dir. BASDAI'de sorgulanan her bir semptom 0'dan 10'a kadar hastalar tarafından derecelendirilir. Sorgulanan toplam 6 semptom vardır.

- Yorgunluk
- Spinal ağrı
- Eklem ağrısı/şişliği
- Tendon ya da ligaman bölgelerinde hassasiyet
- Sabah tutukluğu süresi
- Sabah tutukluğu ciddiyeti

Son iki semptom skorunun ortalaması alınır ve geriye kalan 4 semptomla beraber toplam skor bulunur (0-50 arası). Toplam skor 5'e bölündüğünde 0 ile 10 arasında BASDAI skoru elde edilir.

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) Ankilozan spondilit fonksiyon kapasitesini değerlendirilmede kullanılan bu testte hastalara toplam 10 semptomatik sorgulama yapılır. Her bir semptom 0'dan 10'a kadar hastalar tarafından derecelendirilir ve toplam skor 10'a bölünerek BASFI hesaplanır (Tablo 7).

Tablo 7. BASFI

-
- Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek
 - Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek
 - Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak
 - Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
 - Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak
 - Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
 - Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak
 - Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak
 - Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)
 - Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak
-

Ankilozan spondilitin klinik gidişati ve ciddiyeti çok değişkendir. Enflamatuvar sırt ağrısı ve tutukluğu hastalığın başlangıcında ana şikayet iken ilerleyen dönemlerde kronik ağrı ve deformite gelişebilmektedir. Bu hastalıkta osteoporoz erken gelişme eğilimindedir ve spinal fraktür gelişimi için bir faktördür. Ankilozan spondilit hastalarının üçte biri yaşlılarına kıyasla erken emekliye ayrılmaktadır.

2.13.2. Reaktif Artrit

Tipik olarak gastrointestinal ya da genitoüriner sistem gibi ekstra-artiküler enfeksiyonları takiben olan aseptik artrit olarak tanımlanır. Genellikle gastrointestinal patojen *Salmonella tifimurium*, *Yersinia enterokolitika*, *Şigella fleksneri* ve *Kampilobakter jejuni*'den biridir. Genitoüriner sistem enfeksiyonu için ortak patojen *Klamidya trakomatis*'tir. Reaktif artrit için doğru prevalans ve insidans tam olarak bilinmemektedir. Yersinya ve salmonella epidemileri sırasında etkilenen bireyler arasında %7 reaktif artrit bildirilmiştir. Ancak, HLA-B27 pozitif olanlarda bu oran %20 dir. Epidemik çalışmalar HLA-B27'nin başlangıç faktörü olmadığını, ancak artrit kronikleşmesinde ve aksiyel tutulumun bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Tipik olarak ekstra-artiküler enfeksiyonu takiben 1-3 hafta içerisinde artrit gelişir. Diğer SpA formlarında olduğu gibi reaktif artrit eklemler tutulumu asimetric oligoartrit şeklindedir ve genellikle alt ekstremitelere etkilenir. Sakroiliit nedeniyle kalça ağrısı hastalık başlangıcında tespit edilebilir. Ancak, sıklıkla radyolojik değişiklikler kronik dönemde ortaya çıkar. Reaktif artrite; üretrit, konjunktivit ya da mukokütanöz lezyonlar eklendiğinde eskiden Reiter sendromu olarak adlandırılan klinik tablo ortaya çıkar. Ancak, artık reaktif artrit bu kompleksi tanımlamak için kullanılmaktadır. Üretrit kendini dizüri ve idrar inkontinansı olarak gösterebilir, psöriyatik görünümde döküntüler ve dairesel balanit ile keratoderma belennorhagikum (ağrısız papülloskuamöz erüpsiyonlar) görülebilir. Dilde ya da oral mukozada ağrısız ülserler görülebilir. Konjunktivit genellikle bilateral ve ağrılıdır. Akut anterior üveit genellikle tek taraflıdır ve akut epizot ile senkronize değildir. Reaktif artrit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli hastalık septik artritir. Reaktif artrit tanısından önce uygun sinoviyal kültür alınması gerekmektedir. Hastaların çoğunda artrit başlangıç epizodu 2-3 ay kadar sürerken, sinovit bir ay ya da daha uzun süre devam edebilir. Kronik hastalıkta hastaların küçük bir kısmında eklemlerde fonksiyonel yetersizlik meydana gelir.

2.13.3. Psöriyatik Artrit

Psöriyatik artrit, psöriyaz ile ilişkili enflamatuvar artritir ve genellikle romatoid faktör negatif olur. Klinik yapı homojenlik göstermez. Diğer SpA'lar ile ortak yanları seronegatif artrit oluşu, entezit ve daha az sıklıkta spondilit ya da sakroiliit varlığıdır. Sıklıkla eldeki

küçük eklemleri tutan tek SpA tipidir. Psöriyatik artrit eklemler tutulumu ile ilgili beş model bulunmaktadır.

- Asimetrik oligoartrit (%50), 1-5 eklem etkilenebilir.
- Ön planda distal interfalangeal tutulum gösteren hastalık (%5-10) psöriyatik artrit için ayırıcıdır.
- Romatoid tip (%25), özellikle metakarpofalangeal eklem, bilek ve proksimal interfalangeal eklemlerin etkilendiği simetrik küçük eklem artritidir. Ancak, bu form belki de romatoid artritinden ayırt edilemeyebilir.
- Artrit mutilans (%1-5), osteoliz parmaklardaki küçük eklemlerin destrüksiyonu sonucu olur ve parmaklarda kısalmalara neden olur.
- SpA (%20), sakroiliit tespit edilebilir, tipik ya da atipik ankilozan spondilit vakaları olabilir.

Psöriyaz beyaz ırk içerisinde %5 oranında görülür. Bu hastaların %5-15'inde psöriyatik artrit herhangi bir formu gelişir. Hastaların çok küçük bir kısmında psöriyaz başlangıcı ile birlikte artrit bulunur. Onikoliz, hiperkeratoz, tırnaklarda küçük küçük çukurlaşmalar şeklindeki tipik bulgular psöriyatik artrit olgularının %80'inde vardır. Artrit oligoartiküler, asimetrik karaktere sahiptir ve sosis parmak olarak isimlendirilen el ya da ayak parmaklarında daktilit de hastalarda görülebilir. Entezit genellikle patella, topuk çevresinde, aşil tendonunun ya da plantar fasyanın tutunma bölgelerinde meydana gelir. Konjunktivit ve anteriyor üveyit görülebilir. Ancak, SpA'deki sıklığından daha az sıklıkla gözlenir.

2.13.4. Enteropatik Artrit

Enteropatik artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı (özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) ile ilişkili enflamatuvar artritir. Periferik eklem tutulumunun iki tipi vardır, tip 1 ve tip 2. Genellikle bağırsak ve eklem semptomları birbirinden bağımsız olur ve artrit geçen yıllarla birlikte azalabilir ya da artabilir. Spesifik olmayan artralji ve miyalji fibromiyaljide görünen şekline benzer. Tip1 artropati enflamatuvar bağırsak hastalığı olan vakaların %5'ini etkiler. Periferik artrit tipik olarak oligoartiküler ve başlıca diz etkilenir. Eklem ile ilgili semptomlar bağırsak hastalığından önce olabilir. İlaveten entezit, aşil tendiniti ya da daktilit görülebilir. Tip 2 artropati enflamatuvar bağırsak hastalığı olan vakaların %3' ünü etkiler. Artrit genellikle poliartikülerdir ve başlıca metakarpofalangeal eklem etkilenir ancak diz, ayak

bileği, dirsek, omuz, el bileği, proksimal interfalangeal eklem, metatarsofalangeal eklem etkilenebilir, bazen gezici tipte olabilir. Sakroiliyit ve spondilit enflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerin %20' sinde görülür. Spinal tutulum bağırsak hastalığının gidişatından bağımsızdır ve bağırsak hastalığı ortaya çıkmadan yıllarca önce spinal tutulum olabilmektedir.

2.13.5. Undiferansiye Spondiloartropati

Enflamatuvar sırt ağrısı veya periferik büyük eklem artriti gelişimi, diğer seronegatif SpA zellikleri olsun ya da olmasın HLA-B27 pozitif bireyler arasında siktir ve eğer bu bireyler için özellikle SpA alt tipleri sınıflama kriter setleri karşılanamaz ise undiferansiye-SpA'dan söz edilir. Çocuklarda etkilenebiliyor olsa da çoğu hasta genç erişkindir, Hastaların bir kısmı ilerleyen dönemlerde SpA'nın alt tiplerie farklılaşabilirler (zellikel ankilozan spondilit).

2.14. Spondiloartropatide Prevalans

Beyaz ırk içerisinde SpA'nın tahmini prevalansı aşağı yukarı %0,5-2 arasındadır (226). Ankilozan spondilit ve undiferansiye SpA, SpA'nin en sık görülen alt tipleridir (227). Daha az oranda reaktif artrit gözlenir (228). Türkiyede yapılan bir çalışmada SpA prevalansı 2887 birey üzerinde araştırılmış ve %1,05 olarak bulunmuştur (285).

2.15. Spondiloartropatide Kinik Bulgular

SpA'nın klinik kapsamı içerisinde kas-iskelet sistemi bulguları, genital, diğer deri ve mukoza lezyonları, göz tutulumu ve bağırsak mukozasında enflamasyon bulunmaktadır.

Hastalık başlangıcında en yaygın semptom sırt ağrısıdır ve hastaların %70'inde gözlenir (226). Sırt ağrısı ana şikayet olsa da SpA nedeniyle olan sırt ağrısı diğer aksial ağrı yapan nedenlerden ayrılır. SpA'daki sırt ağrısı enflamatuvar özelliktedir ve diğer sırt ağrısı nedenleri mekanik özelliğe sahiptir. Enflamatuvar spinal ağrının klinik özellikleri şunlardır;

40 yaşından önce başlamış olmak, sinsi başlangıç, egzersiz ile düzelme, dinlenme ile şikayetlerde artış ve uykudan uyandıran ağrıdır.

SpA'daki periferik artrit genellikle akut başlangıçlıdır ve özellikle diz ve ayak bileği olmak üzere ön planda alt ekstremiteleri tutar. Ancak, herhangi bir eklem etkilenebilir. Artrit tipik olarak asimetriktir ve sıklıkla birden üçe kadar eklem etkilenir. Diz ve ayak bileğinin artritine belirgin şişlik eşlik edebilir. Diğer romatolojik hastalıklara kıyasla SpA'da asimetrik oligoartrit sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %41 ve %87'dir (229).

Entez bölgeleri ligamenlerin, tendonların, eklem kapsülünün ya da fasyanın kemiklere tutunma noktalarıdır. Entez bölgesi dens kollajen, fibrokartilaj, sinoviyal kalınlaşma ya da komşuğunda bursa içerebilir (6). Entezit entez bölgelerindeki enflamasyonu tanımlamak için kullanılır ve SpA için spesifiktir (230). Entezitin gözle görülür yaygın bulgusu, aşıl tendonunun ya da plantar fasya ligamentinin kalkaneusa tutunma noktasında şişliktir. Fizik muayene esnasında hasta ayakta dururken topuğunun üzerine zorlukla basar. Hasta ayaktayken arkadan bakılırsa aşıl tendonundaki şişlik değerlendirilebilir. Palpasyon ile aşıl tendonunda ya da plantar fasyanın kalkaneusa tutunma noktasında hassasiyet vardır.

Daktilit SpA için çok karakteristik bir bulgudur, aynı zamanda sosis parmak olarak da bilinir. Eklemler ayrı ayrı fuziform palbabl şişlikler olarak görülmez ve beklenmedik şekilde az ağrı ve az hassasiyet olabilir. Difüz şişlik yumuşak doku komşuluğundaki fleksör tendon ve kılıf tutulumundan kaynaklanır. Daktilit aynı zamanda parmakların tüberküloz, sifiliz, sarkoidoz, orak hücreli anemi tarafından tutulması sonucunda olabilir (231). Bir ya da daha fazla parmakta sosis şeklindeki şişlik gut tofuslerinin varlığında da meydana gelebilir.

Konjunktivit SpA'nın klinik bulgusu olabilir. Göz tutulumunda tipik olarak semptomlar haftalar içerisinde yatıştır, çok daha ciddi bir problem anterior üveyit (irit) de görülebilir (232). Atak başlangıcı genellikle akut ve tek taraflı olur. Hastalarda ağrı, fotofobi, kızarıklık meydana gelir. Oküler enflamasyon her ne kadar topikal tedaviye cevap verse de, eğer lokal glikokortikoidler ve midratikler başarısız olursa kalıcı görme problemleri oluşabilir. İrit epizodu genellikle artirit gelişimine paralellik göstermez ve genellikle artrit gelişiminden aylar sonra olur.

SpA'lı hastaların üçte ikisinden fazlasında bağırsak mukozasında enflamatuvar lezyonlar olur (233). Bunlar genellikle klinik olarak bulgu vermez. İki tip lezyon vardır. Akut bakteriyel enterokolite benzeyen şekil ile Crohn hastalığından ayrılması güç olan kronik iliyokolit şeklindedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların aşağı yukarı %20'si SpA'nın semptom ve bulgularını gösterir.

2.16. Spondiloartropatide Laboratuvar Testleri

ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları çoğu hastada yükselir. CRP yüksekliği ASAS klasifikasyon kriterleri içerisinde SpA'nın özelliği olarak bulunmaktadır. Ancak, birlikte bulunan diğer hastalıkların bulgusu olarak da CRP yüksekliği ortaya çıkabilir. Çoğu etnik grup içerisinde ankilozan spondilit hastaları içerisinde %90 ve undiferansiye SpA hastaları içerisinde %70 HLA-B27 pozitif bulunur. Ancak, HLA-B27 pozitifliğinin kendisi SpA'nın diğer klinik alt tipleri için diagnostik değildir çünkü genel popülasyonda önemli ölçüde HLA-B27 pozitifliği vardır. Aksiyel SpA için ASAS klasifikasyon kriterlerinin kullanımı, üç aydan uzun süredir sırt ağrısı çeken ve 45 yaşından küçük olan hastalar aynı zamanda HLA-B27 pozitifliği ve SpA'nın diğer iki özelliği varsa aksiyel SpA olarak sınıflandırılır. Böylelikle HLA-B27 özellikle sakroiliyitin radyolojik olarak gösterilemediği hastalarda aksiyel SpA tanısını koymaya yardımcıdır. Ankilozan spondilitte HLA-B27'nin negatif sonucu beklenmedik bir durumdur (234, 235).

2.17. Spondiloartropatide Görüntüleme

Direkt grafi tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRI klinik açıdan şüphe edilen ancak direkt grafisi normal olan hastalarda tercih edilir. Omurga, sakroiliyak eklem, tutulan periferik eklemler ve entezal bölgelerinin direkt radyografi ile değerlendirilmesi SpA tanısı açısından faydalı olabilir. Fakat hastalık başlangıcında veya undiferansiye SpA'da bilgi verici değişiklikler daha az olmaktadır. Sakroiliyak eklem değişiklikleri SpA klasifikasyon kriterleri içerisinde kullanılmaktadır. Sadece bir radyolojik bulgu SpA açısından spesifiktir, bu bulgu sakroiliyittir. Ancak genellikle hastalık başlangıcından birkaç yıl sonra sakroiliyit görülebilir hale gelir. Ankilozan spondilit tanısı ile uzun süre takip edilen bazı hastalarda vertebral

kolonda sindesmofitler gelişebilir bu sindesmofitler tipik görünümüne sahiptir ve dejeneratif spinal osteofitlerden kolaylıkla ayrılırlar. Periferik eklemlerin direkt grafisi genellikle dikkate değer değildir. Kabarık erezyonlar entezit alanlarında örneğin topukta gösterilebilir ancak bunlar SpA tanısı için spesifik bulgular değildirler, destekleyicidirler.

MRI direkt grafide sakroiliyit bulgusu gösterilemeyen hastalarda SpA tanısı için yardımcıdır. Sakroiliyak eklemde manyetik rezonans görüntülemesi direkt grafide sakroiliyit bulgusu olan hastalarda ya da HLA-B27 pozitif olan ve SpA'nın diğer klinik özelliklerinden en az ikisini gösteren hastalarda gerekli değildir. MRI temelinde sakroiliyitin tespiti tanı kriteri olarak ASAS tarafından kabul edilmiştir (236). MRI ile tespit edilen SpA açısından spesifik bulgulardan biri sakroiliyak eklemdedir aktif enflamasyondur. Bu aktif enflamasyon kemik iliği ödemi, osteitler ve herikisinin subkondrol ya da periartiküler kemik iliği gibi spesifik lokalizasyonlarda bulunması gibi özelliklere sahiptir. Diğer bir spesifik bulgu ise eğer sadece kemik iliği ödemi var ise bu ödemin peş peşe en az iki kesitte daha devam etmesidir. Kemik iliği ödemi sensitivite ve spesifitesi kısa süreli enflamatuvar sırt ağrısı olan elli dört hasta ile birlikte on bir mekanik sırt ağrısı olan radyografik olarak tanı almamış hastalar ve on bir sağlıklı kişi ile kıyaslanmıştır (237), sonuçta kemik iliği ödemi enflamatuvar sırt ağrısı olan hastaların %85'inde MRI ile gösterilmiştir bu oran kontrol grubunda %40'dır. Yine bu çalışmada ılımlı ve ciddi MRI lezyonları sadece enflamatuvar sırt ağrısı olan hastalarda gösterilmiştir. HLA-B27 pozitifliği ve MRI'de sakroiliyak eklemde ciddi kemik iliği ödemi birlikteliği ankilozan spondilit progresyonu açısından bir belirteçdir (238).

Kemik sintigrafisi ile enflamasyon alanlarında uptakein arttığı gözlenir ancak SpA tanısına olan faydası belirsizdir. B mod USG ve doppler USG SpA tanısı olan hastalarda entezal bölgelerde anormal vaskülarizasyonu ortaya koyar ancak sonuçlar yapan kişi ile ve makinenin kendisine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

2.18. Spondiloartropati Tanısı

Aslında undiferansiye SpA için diyagnostik Kriter Seti yoktur. Undiferansiye SpA klinik tanısı kesin olmamaktadır ve hastaların azımsanmayacak çoğunluğu ilerleyen dönemlerde SpA alt tiplerine dönüşebilmektedir. Bu durum undiferansiye SpA tanılı olan 68

hasta üzerinde 2 yıllık takip süresi sonucunda bir çalışmada gösterilmiştir (239). Bu hastaların sırası ile %10 ve %2'sinde ankilozan spondilit ve psöriyatik artrit gelişmiş, hastaların küçük bir kısmında (%13) semptomlar gerilemiş ve çoğunda (%75)'inde hastalık undiferansiye SpA olarak devam etmiştir. Çok uzun süreli takiplerde görülmüştür ki hastaların büyük çoğunluğu ankilozan spondilit alt tipine dönüşebilmektedir. Bununla ilgili örnek bir çalışmada, 22 Hintli undiferansiye SpA hastası 11 yıl boyunca takip edilmiş ve %68'i ankilozan spondilit alt tipine ilerlemiş, bir hasta psöriyatik artrit tanısı almış ve 2 hasta tamamiyle iyileşmiştir (240).

SpA tanısı koymak için kullanılan tüm klasifikasyon kriterleri düşünüldüğünde aslında altın standart uzman görüşüdür. Klinik pratik uygulamalarda klasifikasyon kriterlerinin kullanılması mükemmel diagnostik yaklaşım için mutlaka gerekli değildir. Ancak, bu tanı kriterleri kullandığında tanı spesifitesi göreceli olarak daha yüksektir. SpA'nın spinal enflamasyonuna yönelik daha etkin tedaviler geliştiğinden beri, SpA'da erken tanı ve tedavi çok önemli duruma gelmiştir.

2.19. Klasifikasyon Kriterleri

Undiferansiye SpA tanısı için iki klasifikasyon kriter seti bulunmaktadır. Aksiyel tutulum ve periferik tutulum için iki ayrı klasifikasyon kriter seti vardır. Aksiyel SpA tutulumu için kullanılan klasifikasyon kriteri çok merkezli büyük bir çalışma ile belirlenmiştir (241). Hastanın demografik verileri ve semptomlarına radyografik (düz grafi ve MRI) verileri ve HLA-B27 test sonuçları eklenerek algoritmik bir yaklaşım oluşturulmuştur. Diğer klinik özelliklerin varlığı da klasifikasyon kriterlerine katkı sağlamıştır. SpA'nın aksiyel tutulumu için başlangıç kriteri en az 3 ay süren sırt ağrısı ve yaşı 45'den küçük olmasıdır. Bu hastalar için tanı, sakroiliyak eklemden anormal radyografik bulguların varlığı, HLA-B27 testinin olumlu sonuçlanması ve diğer klinik ve laboratuvar bulguların varlığında konulabilmektedir. Tanı için yeğlenen durum HLA-B27 ve radyografik bulguların varlığıdır. İyi standardize edilmiş laboratuvarlarda HLA-B27 testinin kullanılması tanı için avantajdır.

HLA-B27 testi pozitif olan hastalarda aşağıda sıralanan SpA ek tanı kriterlerinden 2 veya daha fazlasına sahipse aksiyel SpA olarak sınıflandırılır. HLA-B27 negatif tespit edilen hastalarda düz radyografi ya da MR görüntüleme ile sakroiliyit olduğu tespit edilir ve diğer

tanımlayıcı kriterlerden en az biri tespit edilirse aksiyel SpA olarak sınıflandırılır. Aşağıda belirtilen SpA özellikleri klasifikasyon kriterlerine katkı sağlar.

1-) Enflamatuvar sırt ağrısı aşağıdaki özelliklerin en az dördü olduğunda kabul edilir:

- Hastalık başlangıç yaşının 40'dan küçük olması
- Sinsi başlangıç
- Egzersiz ile semptomlarda hafifleme
- Dinlenme ile semptomlarda hafifleme olmaması
- Uyku sırasında ağrı

2-) Diğer SpA özellikleri; aşağıdaki özelliklerden en az biri var olmalıdır:

- Klinisyen tarafından tespit edilen artrit
- Topuk entezopatisi (kalkaneus'a plantar fasyanın ya da aşil tendonunun tutunma noktasında hassasiyet veya spontan ağrı vardır)
- Göz hastalıkları uzmanı tarafından doğrulanmış üveyit durumu
- Klinisyen tarafından tespit edilen daktilit
- Klinisyen tarafından tespit edilen psöriyaz
- Enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit)
- 24-48 saat içerisinde SOAE ilaçlara iyi yanıt varlığı
- SpA için aile öyküsü (birinci ve ikinci derece akrabalarında ankilozan spondilit, psöriyaz, akut üveyit, reaktif artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı olmalıdır.)
- Serum CRP düzeyinde yükselme (SpA dışında diğer yükselme yapabilecek nedenlerin ekartasyonu gerekmektedir.)

Bu listelenen diğer SpA özellikleri içerisindeki artrit, topuk entezopatisi, üveyit, daktilit, psöriyaz, enflamatuvar bağırsak hastalığı için hastanın anemnezinde daha önce tespit edilmiş olabilir. Aksiyel SpA kriterlerine uygun olan ve psöriyaz, enflamatuvar bağırsak hastalığı ya da reaktif artrit tanılarını almamış bir hasta undiferansiye SpA olarak sınıflandırılabilir. Eğer klinisyen SpA hastalığına aşina değilse enflamatuvar tipte sırt ağrısı olan bir hastada HLA-B27 tespit etmesi durumunda bile %60 olasılıkla SpA varlığından söz edilebilir.

SpA'nın periferik tutulumu için ESSG ya da Amor Kriterlerinden biri kullanılabilir. ESSG Kriter Seti yedi ülkede SpA konusunda uzmanlaşmış romatologlar tarafından 140 SpA tanısı ile izlenen hasta ve 1829 kontrol hastası üzerinde yapılan bir çalışma ile oluşturulmuştur (5). Hernekadar hastalar Avrupa kökenli olsada ESSG Kriter Seti diğer popülasyonlar

üzerinde doğrulanmıştır ve dünya genelinde uygulanabilirliği üzerinde hemfikir olunmuştur. Sensitivite ve spesifitesi sırası ile %86 ve %87 dir. ESSG kriterlerine göre hastaların SpA olarak sınıflandırılabilmesi için enflamatuvar sırt ağrısı ya da özellikle alt ekstremitelerde asimetrik sinovit olarak tanımlanan başlangıç kriterlerinden en az birinin bulunması gerekmektedir. Sırt ağrısı çok yaygın bir semptom olsa da enflamatuvar sırt ağrısı çok daha az sıklıkta olmaktadır. ESSG'ye göre enflamatuvar sırt ağrısı için aşağıdaki kriterlerden dördünün bulunması gerekmektedir.

- Sırt ağrısının 40 yaşından daha önce başlaması
- Sinsi başlangıç
- En az üç aydır var olması
- Sabah tutukluğunun olması
- Egzersiz ile semptomlarda azalma

Enflamatuvar sırt ağrısı için diğer bir faydalı ipucu hastanın gece uykudan uyandığını ve kalkarak etrafta dolaştığında ağrısının azaldığını belirtmesidir. ESSG için diğer bir başlangıç kriteri asimetrik sinovittir. Ön planda alt ekstremitede olan sinovitte yumuşak doku şişliği, eklemden sıcaklık artışı, eklemden effüzyon ve aktif ve pasif eklem hareketlerinde kısıtlanma olur.

ESSG için eğer bir ya da iki başlangıç kriteri tespit edildiyse aşağıdaki ek kriterlerin varlığı araştırılmalıdır.

- Pozitif aile öyküsü
- Psöriyaz
- Enflamatuvar bağırsak hastalığı
- Artritten 1 ay önce üretrit, servisit ya da akut diyarenin oluşu
- Kalçalar arasında değişiklik gösteren kalça ağrısı
- Entezopati
- Düz grafide sakroiliyit bulgularının varlığı

ESSG'de önemli nokta kan tahlillerinde HLA-B27'ye bakılmaması ve ilaveten sadece sakroiliyak eklemde radyografik olarak değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmasıdır. ESSG'ye göre bir hasta spondiloartropati olabilmesi için iki giriş kriterinden en az birinin olması ve üzerine ek tanı kriterlerinden en az birinin olması gerekmektedir.

ESSG'ye alternatif olarak Amor ve arkadaşlarının önerdiği Amor Kriter Seti kullanılabilir (242). Amor Kriterleri klinik ve tarihsel öğelerle birlikte radyolojik bulgular, genetik faktörler, SOAE ilaçlara cevap öğelerini içerir. Amor Kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

A) Klinik semptom ya da geçmiş hikaye ile ilgili olarak

- Gece uyandıran bel ya da sırt ağrısı veya sabah bel ya da sırtta tutukluk olması (2 puan)
- Asimetrik oligoartrit (2 puan)
- Kalça ağrısı (1 puan), eğer sağ ve sol kalça arasında yer değiştiren ağrı varsa (2 puan)
- Sosis parmak varlığı (2 puan)
- Topuk ağrısı (2 puan)
- İrit (2 puan)
- Non-gonokokkal üretrit ya da servisit durumlarının artrite eşlike etmesi ya da artrit başlangıcından bir ay öncesine kadar meydana gelmiş olmaları (1 puan)
- Artrit başlangıcından 1 ay öncesine kadar ya da beraberinde akut diyarenin olması (1 puan)
- Enflamatuvar bağırsak hastalığı, balanit ya da psöriyaz öyküsünün varlığı (2 puan)

B) Radyolojik bulgular

- Bilateral grade 2 ya da unilateral grade 3 sakroiliyit (3 puan)

C) Genetik alt yapı

- HLA-B27 varlığı ve/veya
- AS, ReA, psöriyaz, tek başına üveyit, EBH aile öyküsü olması (2 puan)

D) Tedaviye yanıt

- Romatolojik semptomların SOAE ilaçların alımını takiben 48 saat içerisinde düzelmesi ya da
- İlacın devam etmemesi durumunda 48 saat içerisinde şikayetlerin tekrar başlaması (2 puan).

Amor Kriter Setine göre toplamda altı ve üzerinde puan alan hastalar SpA olarak kabul edilir. Major artritik hastalıklar SpA'dan klinik olarak ayırt edilmelidirler örneğin; romatoid artrit, gonokokkal artrit, psöriyatik artrit. Küçük eklemlerin simetrik artriti romatoid artrit ile karakterizedir. Sosis parmak varlığı SpA ya da psöriyatik artrit ile ilişkili olabilir. Ancak, gutun tofusleri ve sarkoidoz tutulumunda olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Karakteristik deri ve tırnak bulguları psöriyatik artrit tanısını pekiştiren bulgulardır.

Undiferansiye SpA'da ankilozan spondilitten farklı olarak hastalık aktivitesini değerlendirmek için kabul görmüş bir doküman yoktur. Ancak, şiş eklem sayısı, şişmiş veya hassasiyeti olan entezit sayısı, akut faz reaktanları hastalık aktivitesini değerlendirmesinde kullanılmaktadır.

2.20. Spondiloartropati Tedavisi

Tedavinin hedefi semptomların gerilemesi, fiziksel aktivite ve fonksiyonların iyileştirilmesi ve yapısal hasarın önlenmesidir. Spinal enflamasyondaki bazı tedavi seçenekleri periferik eklem sinovit veya entezit varlığında değişmektedir. Tedavinin mutlaka bireylerin o anki problemleri dikkate alınarak verilmelidir.

2.20.1. Sakroiliyit ve Spondilit Tedavisi

Birinci basamak tedavide devamlı fizyoterapi ve hastaların düzenli egzersiz konusunda cesaretlendirilmesi; naproksen veya diklofenak gibi veya COX-2 inhibitörlerinden örneğin selekoksib gibi SOAE ilaçların kullanımı bulunmaktadır.

İkinci basamak tedavide oral veya intramuskuler kortikosteroid tedavisi spinal semptomları kontrol altında tutabilir. Ancak, uzun süreli kullanımları önerilmemektedir, lokal olarak tek taraflı ya da her iki sakroiliyak ekleme radyolojik görüntüleme altında yapılacak olan kortikosteroid enjeksiyonu faydalı olabilir.

Üçüncü basamak tedavide anti-TNF ajanları spinal ağrı, tutukluğu azaltma ile spinal hareketlilik, fonksiyonları geliştirme konusunda oldukça etkilidir. Spinal enflamasyonun azaldığı MRI ile tespit edilebilir.

Tamamlayıcı tedavide ise bifosfanatlar, kalsiyum ve D vitamini preparatları kemik yoğunluğunu geliştirebilir ve ankilozan spondilitte kemik fraktürlerini azalttıkları gözlenmiştir. Düşük doz amitriptilin uyku düzenini sağlamada ve ağrı ile yorgunluğu azaltmaya yardımcı olabilir.

2.20.2. Oligoartrit ve/veya Entezit Tedavisi

Birinci basamak tedavide parasetamol gibi analjezikler veya kodein içerikli ilaçlar faydalı olabilir; intraartikular veya lezyon içerisine kortikosteroid enjeksiyonu tek periferik

eklem tutulumu veya entezit varlığında faydalı olabilir. Kortikosteroid enjeksiyonu ağır yük taşıyan tendonlara yapılması önerilmez. SOAE ilçalar semptomatik olarak rahatlatılabilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde dikkatli kullanılmalıdır. Uygun ayakkabı seçimi ile ayak semptomların azalması mümkündür. Reaktif artritli hastalardaki üriner sistem enfeksiyonları komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu olarak tedavi edilmesi gerekmektedir.

İkinci basamak tedavide DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs)'lar romatoid artrit tedavisinde olduğu gibi poliartiküler, eroziv ve agresif spondiloartropatilerde etkili olabilirler. Yayınlanan kanıtlar yetersiz olsa da, metotreksat deri ve eklem tutulumu üzerine etkili olabilir. Klinik klavuzlarda DMARD tedavisinin sıkı monitörizasyonu önerilmektedir. Oral ya da intramüsküler kortikosteroid tedavisi özellikle sistemik bulgular ön planda olduğunda etkili olabilirler. Psöriyatik artritte kortikosteroid tedavisi verilirken dikkatli olunmalıdır, deri bulguları alevlenebilir.

Üçüncü basamak tedavide DMARD tedavisine yeterli cevap vermeyen hastalarda anti-TNF tedavisi örneğin etanersept, infliksimab ya da adalimumab kullanılmaktadır. Bunlar ile yapılan tedavi hastalığın deri ve eklem bulgularını dramatik olarak düzeltebilir. Enteropati ile ilişkili SpA tedavisinde etanersept'in etkinliği gösterilememiştir.

2.20.3. Spondiloartropati Tedavisinde Klinik Araştırmalar ve Sonuçları

Tedaviye dirençli undiferansiye SpA'da infliksimab tedavisi 2 vaka kontrol çalışmasında değerlendirilmiştir (212, 213). Her ikisinde de toplam 3 enfüzyon yapılmış ve ilacın etkinliği 3 ay sonra değerlendirilmiştir. Brandt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (212) infliksimab kullanımı ile CRP değerlerinde anlamlı gerileme ancak BASMI skorunda ılımlı düzelme olmuştur. Bunun yanında 3 mg/kg doz 5 mg/kg doza göre daha az etkili bulunmuş. Schnarr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (213) hastaların %80'inde ağrı skoru %70 miktarda gerilemiş, %60'inde BASDAI ve yaşam kalitesi düzelmiş, ancak 10 hastadan 3'ünde ASAS20 yanıtı gerçekleşmiştir. Spinal semptomlar ve periferik artrit ve entezit belirgin düzelmiş ve CRP ile sedimentasyon değerlerinde gerileme olmuş. Bu çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, ön planda

aksiyel tutulumu olan 40 SpA hastası 5 mg/kg dozda infliksimab ile tedavi edilmiştir. Hastaların %61'inde ASAS40 iyileşmesi başarılıken, plaseboda bu oran %17 olarak tespit edilmiştir. BASDAI ve BASFI skorlarında belirgin düzelme tespit edilmiştir. MR görüntülemeye toplam radyolojik gerileme göz önünde tutulursa, infliksimab tedavisine başlangıç haftası ile 16. hafta arasında belirgin düzelme olmuş, herhangi bir yan etki belirlenmemiştir.

Etanersept (haftada iki defa 25 mg) tedavisi etkinliği iki çalışmada değerlendirilmiştir. Birincisi bir vaka kontrol çalışması (214), 3 ay boyunca etanersept ile tedavi edilen hastaların %60'ında BASDAI'de %50 iyileşme tespit edilmiş ve 3 ay sonra yaşam kaliteleri belirgin düzelmiş. Eklem fonksiyonları, spinal ağrı, periferik artrit, entezit, yaşam kalitesi ve akut faz reaktanlarında da düzelme olmuş. Ancak, hastaların %50'sinde tedavi kesildikten sonra hastalık tekrar kötüleşmiştir. Diğer çalışma 2 yıl boyunca takip yapılan kohort çalışması (215), etanersept'in periferik eklem hastalığı üzerine olan etkisi klinik, histolojik ve radyolojik olarak değerlendirilmiş ve şiş eklem sayısı ile hassas eklem sayısında 12 haftalık tedavi ile birlikte belirgin azalma olmuş ($P<0,001$) ve çalışma süresi boyunca bu durum korunmuştur. Bu çalışmalarda etanersept ile ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiş.

Son olarak antiTNF ilaç grubundan adalimumab (40 mg 2 haftada bir) tedavisinin plaseboya göre etkinliği 26 ön planda aksiyel tutulumu olan hastanın olduğu bir çalışmada değerlendirilmiş (216). Oniki hafta sonunda adalimumab tedavisi alan hastaların %54'ünde ASAS40 cevabı alınmış, ancak plasebo grubunda bu oran %12 olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrası 1 yıllık takip süreleri boyunca aynı olumlu bulgular devam etmiş ve plasebo verilen hastalara da adalimumab verilmesi gerekmiştir. Aynı zamanda, BASDAI, BASFI, CRP ve ağrılarda belirgin azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalarda kısmi remisyon %55 hastada başarılmıştır. Herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir.

Undiferansiye SpA'da antibiyotik kullanımı ile ilgili iki çalışma yapılmıştır. Carter ve arkadaşları (217) tarafından 9 aylık randomize kontrollü bir çalışmada tek başına doksisisiklin ya da rifampisin ve doksisisiklin kombinasyon tedavilerinin undiferansiye SpA tanısı olan 30 hasta üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. 9 aylık tedavi süresi sonrasında doksisisiklin ve rifampisin alan grupta sırt ağrısı, sabah tutukuluğu süresi, şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı bakımından anlamlı iyileşme olmuş ve 15 hastanın 11'inde klinik yanıt alınmıştır. Ancak, sadece doksisisiklin tedavisi verilen grupta 15 hastanın 2'sinde klinik yanıt

alınabilmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada 90 gün boyunca siprofloksasin tedavisi verilen periferik oligoartriti olan undiferansiye SpA'lı hastaların klinik yanıtlarına bakılmış, 3. 6. ve 12. aylarda plasebo grubuna göre hastaların remisyona girme durumları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiş (218).

Bir çalışmada son dönem böbrek yetersizliği olan, hemodiyaliz tedavisi alan 3'ü SpA ve 2'si romatoid artrit tanısı olan toplam 5 hasta etanersept tedavisi altında izlenmiş (219). Hastalar ortalama 18 ay (5-33) boyunca etanersept tedavisi altında izlenmiş ve etanersept tedavisinin (haftada iki defa hemodiyaliz seansından sonra 25 mg subkutan) güvenli gibi görüldüğü, iyi tolere edildiği ve etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak, hastalarda enfeksiyon hastalıkları riskinde artış olduğu görülmüş ve daha geniş kapsamlı klinik çalışmaların yapılması önerilmiştir.

Don ve arkadaşlarının (220) yaptığı bir çalışmada etanersept'in son dönem böbrek yetersizliği olan ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kullanımı normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerle benzerlik gösterdiğini tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında etanersept doz ayarı ile ilgili yeterli veri yoktur. Yine benzer bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon riskini artırsa da seçilen hasta grubunda etanersept kullanımı güvenli gibi görülmektedir (221). Fernández-Nebro ve arkadaşlarının (222) yaptığı bir çalışmada renal amiloidozlu RA, SpA, psöriyatik artrit tanıları ile takipli hastalarda infliksimab ve etanersept kullanımının güvenli ve efektif olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada akut faz reaktanlarında proteinüride belirgin gerileme tespit edilmiş ve hastaların %83'ünde renal fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Cassano ve arkadaşları (223) tarafından psöriyatik artrit ve hepatit C tanıları olup hemodiyalize giren hastalar üzerinde haftalık 50 mg dozda etanersept tedavisi etkinliği araştırılmış ve PASI ("Psoriasis Area and Severity Index")'de belirgin iyileşme ile tırnak şekil bozukluklarında düzelme gözlenmiş, herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Bir çalışmada SOAE ilaçlara cevap vermeyen undiferansiye SpA tanısı olan 87 hasta üzerinde pamidronate tedavisinin etkinliği ve yan etkilerine bakılmıştır (224). Bu 87 hastanın tanısı Amor Kriter Seti ile konulmuştur. Tanı konulan ve 3 ay boyunca iki farklı SOAE ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 66 hastaya 6 ay boyunca aylık 500 ml serum fizyolojik içerisinde 60 mg pamidronate tedavisi 4 saatlik enfüzyonlar halinde verilmiş, geri kalan 21 hastaya sadece serum fizyolojik verilmiştir. Tedavi grubunda ESH,

CRP, BASDAI, BASFI sırasıyla, 54,81 mm/s (%64,95'inde), 3,94 mg/L (%43,3'ünde), 3,74 (%48,38'inde), 3,73 (%49,40'inde) gerileme elde edilmiştir. Ancak, plasebo grubunda sırasıyla, 5,48 mm/s, 0,34 mg/L, 0,22, 0,45 artışlar olmuştur. Tedavi gören 66 hastanın 48'inde (%72,73) ASAS20 ve 42'sinde (%63,64)'sinde BASDAI50 başarılmıştır. IV pamidronate undiferansiye SpA tedavsinde oldukça etkili bulunmuştur.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde rutin hemodiyaliz tedavisi almakta olan tüm son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda spondiloartropati sıklığı araştırılması planlanmıştır. Böbrek hastalığı başlangıcından önce romatizmal hastalık tanısı alan hastalar, enflamatuvar ağrı ve entezit ile ilişkili semptomları böbrek hastalığı başlangıcından önce olan hastalar, gebelik durumu ya da gebelik şüphesi olan hastalar, malignite nedeniyle tanı/tedavi almış hastalar, ciddi enfeksiyöz hastalıkları (peritonit, katater enfeksiyonu, pnömoni, sepsis gibi) olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuçta çalışmaya uygun 139 hemodiyaliz hastası tespit edilmiştir. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, kaç yıldır kronik böbrek hastalığı tanısı ile izlendiği, kronik böbrek hastalığı etyolojisi, kaç yıldır hemodiyaliz tedavisi aldığı, renal transplantasyon olup olmadığı ve toplam transplant ömrünün ne kadar olduğu sorgulanmıştır. Her bir hastada spondiloartropati ile ilişkili enflamatuvar ağrının varlığı araştırılmıştır. Ağrı olan eklemlerle, olmayan eklemlerde hassasiyet olup olmadığı araştırılmıştır. Enflamatuvar omurga ağrısı şikayeti olan hastalara anteroposterior sakroiliyak grafi ve her iki ayak lateral grafi karşılaştırmalı olarak çekilmiştir. Bu grafiler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında görevli Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL ve Uzm. Dr. Derya KAŞKARI tarafından birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Her iki uzman tarafından sakroiliyak grafiler sakroiliyit durumunun varlığı yokluğu açısından değerlendirilmiştir. Sakroiliyit varlığı 4 evre olarak değerlendirilmiştir. Yine her iki araştırmacı tarafından lateral ayak grafileri epinkalkaneyial entezopati ve aşil entezopatisi varlığı açısından değerlendirilmiştir. Entezopati varlığı da entez bölgelerindeki kabarıklığın belirginliğine göre 4 evreye ayrılarak belirlenmiştir. Grafilerde şüpheli sakroiliyit durumu var ise sakroiliyak BT veya sakroiliyak MR tetkiklerine başvurulmuştur. Eğer hastanın 2 yıldan az süre ile enflamatuvar tipte sırt, bel veya kalça ağrısı var ise sakroiliyak MR tetkiki, eğer 2 yıldan daha uzun süredir enflamatuvar tipte sırt, bel veya kalça ağrısı var ise sakroiliyak BT tetkiki yapılması planlanmıştır. KBH hastalarındaki spondiloartropati tanısı undiferansiye spondiloartropati grubu içerisinde değerlendirildi. Tanı için ESSG ve Amor Kriter Setleri kullanılmıştır. Spondiloartropati tanısı konulan ve konulmayan tüm hastalarda serum CRP, ESH, PTH, tam kan sayımı, ALT, ferritin, albümin değerlerine bakılmıştır. Spondiloartropati tanısı ile laboratuvar testleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olup olmadığına bakılması planlanmıştır. Aynı zamanda spondiloartropati tanısı ile primer KBH etyolojik nedenleri, demografik özellikler, hemodiyaliz süresi, renal transplant olma durumu, radyolojik bulgular arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunup bulunmadığına bakılması planlanmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük–en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Tanı yönünden AMOR ile ESSG Kriter setleri arasındaki ve sakroiliyak görüntüleme sonucunda gözlemcilerin yapmış olduğu derecelendirme arasındaki uyumun önemliliği kappa katsayısı hesaplanarak araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Olguların Demografik Özellikleri

Olguların demografik özelliklerine bakıldığında; hastaların ortalama yaşı 51,7 olup hastaların yaşları 16 ile 87 arasında değişmekteydi. Hastaların 87'si (%62,6) erkek ve 52'si (%37,4) kadındı. Hastalar ortalama 10,5 yıldır kronik böbrek hastalığı tanısı ile izlenmekte olup en kısa 2 ay ve en uzun 34 yıldır bu tanı ile izlenen hastalar vardı. Hastalar toplamda ortalama 8,3 yıl hemodiyaliz tedavisini rutin olarak almakta olup; en az 2 aydır ve en fazla 25 yıldır hemodiyalize giren hastalar vardı. Hastaların 30'u (%21,6) son dönem böbrek yetersizliği ile izlendikleri dönem içerisinde renal transplantasyon olmuştu. Bu transplantasyon yapılan 30 hastanın ortalama transplant ömürleri 8,1 yıl olup; en kısa transplant ömrü 6 ay ve en uzun trasplant ömrü 23 yıldır (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların demografik özellikleri

Değişkenler	n=139
Yaş	51,7±15,3 (16-87) yıl
Cinsiyet	
Erkek	87 (%62,6)
Kadın	52 (%37,4)
KBH tanı süresi	10,5±7,5 (7,5) yıl
Hemodiyaliz tedavi süresi	8,3±6,4 (0,13-25) yıl
Renal transplantasyon olma durumu	30 (21,6)
Renal transplant ömrü	8,1±6,7 (0,5-23) yıl

Kronik böbrek hastalığı primer etyolojisine bakıldığında ön planda hastaların 31'inde (%22,3) hipertansiyon, 26'sında (%18,7) etyoloji bilinmiyor, 14'ünde (%10,1) glomerülonefrit, 11'inde (%7,9) vezikoüreteral reflü hastalığı, 10'unda (%7,2) tip 2 diyabet mellit, 9'unda (%6,5) polikistik böbrek hastalığı, 7'sinde (%5) nefrolitiaz, 6'sında (%4,3) pyelonefrit, 4'ünde (%2,9) ilaç toksisitesi, 4'ünde (%2,9) iskemik nefropati tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların primer etyolojileri

Değişkenler	n=139
Hipertansiyon	31 (%22,3)
Etyoloji bilinmiyor	26 (%18,7)
Glomerülonefrit	14 (%10,1)
Vezikoüreteral reflü hastalığı	11 (%7,9)
Tip 2 diyabet mellit	10 (%7,2)
Polikistik böbrek hastalığı	9 (%6,5)
Nefrolitiaz	7 (%5)
Pyelonefrit	6 (%4,3)
İlaç toksisitesi	4 (%2,9)
İskemik nefropati	4 (%2,9)
Diğer nedenler	17 (%12,2)

Diğer nedenler içerisinde Alport sendromu, sistinoz, FMF, Wegener granülomatozu, post travmatik böbrek hasarı, preeklampsi bulunmaktadır.

5.2. Olguların Klinik Özellikleri

Hastaların 50'sinde (%36) eklem ağrısı vardı. Hastalarda eklem ağrısı ortalama 4,1 yıldır var olup; en kısa 2 aydır, ve en uzun 30 yıldır eklem ağrısı olan hasta vardı. Ağrısı olan bu 50 hasta içerisindeki; 36 (%72) hastada bel ağrısı, 34 (%68) hastada omuz ağrısı, 31 (%62) hastada sırt ağrısı, 28 (%56) hastada kalça ağrısı, 28 (%56) hastada boyun ağrısı, 18 (%36) hastada diz ağrısı, 12 (%24) hastada ayak bileği ağrısı, 9 (%18) hastada topuk ağrısı, 5 (%10) hastada dirsek ağrısı şikayeti tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Eklem ağrısı olan hastalarda ağrıyan eklemlerin dağılımı

Değişkenler	n=50
Bel ağrısı	36 (%72)
Omuz ağrısı	34 (%68)
Sırt ağrısı	31 (%62)
Kalça ağrısı	28 (%56)
Servikal bölgede ağrı	28 (%56)
Diz ağrısı	18 (%36)
Ayak bileği ağrısı	12 (%24)
Topuk ağrısı	9 (%18)
Dirsek ağrısı	5 (%10)

Eklem ağrısı olan bu 50 hasta içerisinde; 41 (%82) hastada 48 saat içerisinde SOAE ilaç yanıtı, 35 (%70) hastada sabah tutukluğu, 29 (%58) hastada gece uykudan uyandıran ağrı şikayeti tespit edilmiştir. Ağrısı olan hastalar içerisinde enflamatuvar ağrısı olan hasta sayısı 39 (%78) olarak tespit edilmiştir (Tablo 11). Çalışmaya alınan tüm hastalar içerisinde enflamatuvar ağrısı olan hasta yüzdesi %28 tespit edilmiştir.

Tablo 11. Eklem ağrısı olan hastalarda enflamatuvar ağrı durumu

Değişkenler	n=50
48 saat içerisinde SOAE ilaç yanıtı	41 (%82)
Sabah tutukluğu	35 (%70)
Gece uykudan uyandıran ağrı	29 (%58)
Enflamatuvar ağrı	39 (%78)

Hastaların 48'inde (%34,5) çeşitli eklemlerde hassasiyet tespit edilmiştir. Bu 48 hasta içerisinde; 41 (%85,4) hastada sakroiliyak eklem hassasiyeti, 30 (%62,5) hastada supraspinatus hassasiyeti, 18 (%37,5) hastada iliyak kemikte hassasiyet, 11 (%22,9) hastada aşil tendon hassasiyeti, 8 (%16,7) hastada topuklarda hassasiyet, 2 (%4,2) hastada servikal vertebra spinal süreçlerde hassasiyet tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Eklem hassasiyeti olan hastalarda hassas eklemlerin dağılımı

Değişkenler	n=48
Sakroiliyak eklem hassasiyeti	41 (%85,4)
Supraspinatus hassasiyeti	30 (%62,5)
İliak kemikte hassasiyet	18 (%37,5)
Aşil tendon hassasiyeti	11 (%22,9)
Topuklarda hassasiyet	8 (%16,7)
Servikal vertebra spinal proçeslerde hassasiyet	2 (%4,2)

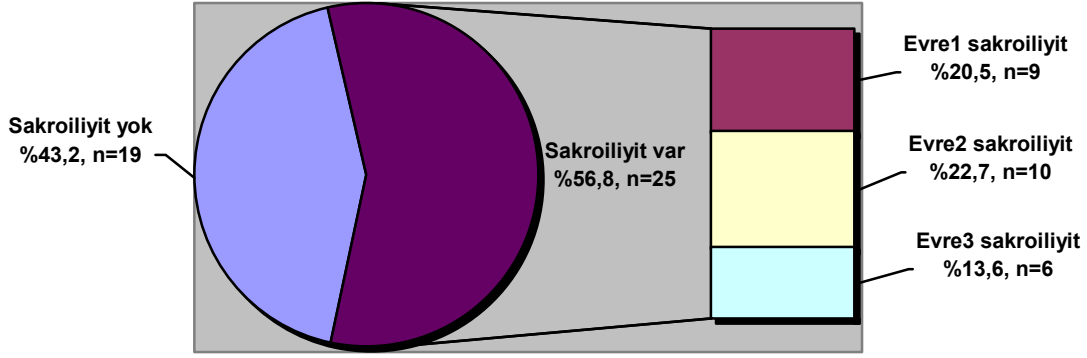
Bel ağrısı olan 36 hasta içerisinde 31 (%86,1) hastada sakroiliyak eklemde hassasiyet tespit edilmiştir, omuz ağrısı olan 34 hasta içerisinde 26 (%76,4) hastada supraspinatus hassasiyeti tespit edilmiştir, kalça ağrısı olan 28 hasta içerisinde 12 (%42,8) hastada iliak kemikte hassasiyet tespit edilmiştir, servikal bölgede ağrısı olan 28 hasta içerisinde 1 (%3,5) hastada servikal vertebra spinal proçeslerde hassasiyet tespit edilmiştir, ayak bileği ağrısı olan 12 hasta içerisinde 4 (%33,3) hastada aşil tendonunda hassasiyet tespit edilmiştir, topuk ağrısı olan 9 hasta içerisinde 3 (%33,3) hastada topuklarda hassasiyet tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Ağrı olan eklemlerdeki hassasiyet durumu

Ağrıyan bölge	Eklem ağrısı olan hasta sayısı	Eklem hassasiyeti olan hasta sayısı
Bel	36	31 (%86,1)
Omuz	34	26 (%76,4)
Kalça	28	12 (%42,8)
Boyun	28	1 (%3,5)
Ayak bileği	12	4 (%33,3)
Topuk	9	3 (%33,3)

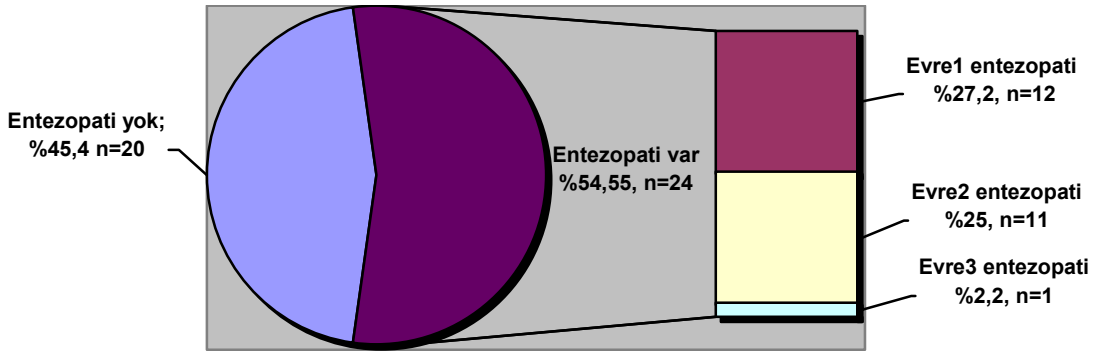
Klinik açıdan spondiloartropati şüphesi olan 44 hastaya bilateral sakroiliyak direkt grafi ve her iki ayak lateral karşılaştırmalı direkt grafi çekilmiştir. Her iki araştırmacının grafiler ile ilgili yaptığı yorumlar karşılaştırıldığında araştırmacılar birbirleri ile uyumlu bulunmuştur (Kappa=0,388 ile 0,694 arası bulunmuştur). Çekilen sakroiliyak filmlerden 5'inde şüpheli sakroiliyit tespit edildi ancak hastalardan sadece biri ileri görüntüleme tetkini kabul etti ve 3 yıldır enflematuvar tipte ağrısı olan bu hastaya sakroiliyak BT çekildi. Direkt grafi çekilen hastaların radyolojik olarak 25'inde (%56,8) evre 1 ve üzeri sakroiliyit, 16'sında

(%36,3) evre 2 ve üzeri sakroiliyit, 6'sında (%13,6) evre 3 sakroiliyit tespit edilmiştir, hiçbir hastada evre 4 sakroiliyit saptanmamıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Sakroiliyak grafi çekilen hastalarda sakroiliyit durumu, n=44

Çekilen karşılaştırmalı lateral ayak grafilerde hastaların 24'ünde (%54,5) evre 1 ve üzeri entezopati tespit edilmiş olup; bunların 12'sinde (%27,2) evre1 ve üzeri aşil entezopatisi ve 19'unda (%43,1) evre 1 ve üzeri epinkalkaneyal entezopatisi tespit edilmiştir. Hastaların radyolojik olarak 12'sinde (%27,2) evre 2 ve üzeri entezopati tespit edilmiş olup; bunların 6'sında (%13,6) aşil entezopatisi ve 8'inde (%5,7) epinkalkaneyal entezopatisi tespit edilmiştir. Sadece 1 (%2,2) hastada radyolojik olarak evre 3 entezopati tespit edilmiştir ve evre 4 entezopati tespit edilmemiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Lateral ayak grafisi çekilen hastalarda entezopati durumu, n=44

5.3. Olguların Amor ve ESSG Kriter Setlerine Göre Spondiloartropati Tanı Durumları

Amor Kriter Setine göre 23 (%16,5) hasta olası spondiloartropati tanısı almıştır. ESSG Kriter Setine göre 24 hasta (%17,3) hasta olası spondiloartropati tanısı almıştır. ESSG ya da Amor Kriter Setlerine göre olası spondiloartropati tanısı alan hasta sayısı 29'dur (%20,8). Hem ESSG Kriter Setinden hem de Amor Kriter Setinden birlikte olası spondiloartropati tanısı alan hasta sayısı 18 (%12,9) olarak bulunmuştur (Tablo 14). Amor Kriter Setine göre tanı almayan hastaların %95,7'si aynı zamanda ESSG Kriter Setine göre tanı almamıştır. ESSG Tanı Kriter Setine göre tanı almayan hastaların %94,8'si aynı zamanda Amor Kriter Setine göre de tanı almamıştır. Her iki tanı kriter seti spondiloartropati spesifitesi açısından birbiriyle çok uyumlu oldukları görülmektedir. Amor Kriter Setine göre tanı alan hastaların %78,3'ü aynı zamanda ESSG Kriter Setine göre tanı almıştır. ESSG Kriter Setine göre tanı alan hastaların %75'i aynı zamanda Amor Kriter Setine göre tanı almıştır. Her iki tanı kriter seti spondiloartropati sensitivitesi açısından uyumlu görülmektedir.

Tablo 14. Olguların Amor ve ESSG Kriter setine göre dağılımı

Değişkenler	n=139		
	ESSG'ye göre spondiloartropati olmayanlar	ESSG'ye göre spondiloartropati olanlar	Toplam
Amor'a göre spondiloartropati olmayanlar	110	6	116
Amor'a göre spondiloartropati olanlar	5	18 (%12,9)	23 (%16,5)
Toplam	115	24 (%17,3)	139

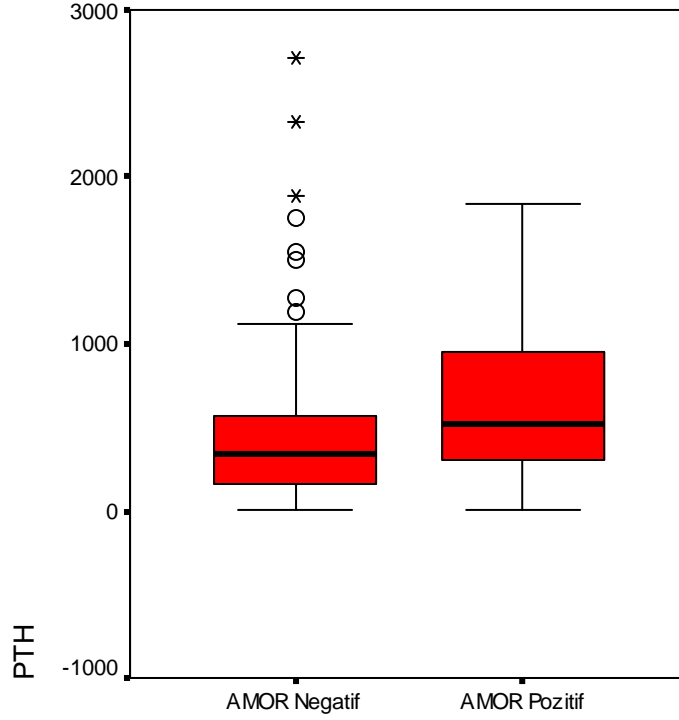
5.4. Olguların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Sadece Amor Kriter Setine göre spondiloartropati tanısı alan 23 hastanın laboratuvar bulguları tanı almayan diğer hastalara göre değerlendirildiğinde sadece serum PTH yüksek

düzeyle tanı arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunmuştur. Tanı alan hastalarda PTH değeri ortalama 521,9 pg/ml (3,1-1837,0) iken tanı almayan hastalarda ortalama 341,3 pg/ml (3,1-2706,7) olarak görülmüştür (p=0,027, Şekil 3). Diğer laboratuvar testler ile tanı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. CRP değeri tanı alan 23 hastada ortalama 5,9 mg/l (0,5-56,0) iken tanı almayan diğer hastalarda ortalama 8,8 mg/l (0,3-90,3) olarak görülmüştür (p=0,195). ESH değeri tanı alan hastalarda ortalama 39,0 mm/s (13,0-120,0) iken tanı almayan hastalarda ortalama 55,0 mm/s (4,0-120,0) olarak görülmüştür (p=0,565). Tanı alan hastalarda ALT değeri ortalama 14 mg/dl (6-49) iken tanı almayan hastalarda ortalama 11 mg/dl (6-52) olarak görülmüştür (p=0,338). Tanı alan hastalarda ferritin değeri ortalama 540,5 ng/ml (154,2-2589) iken tanı almayan hastalarda 517,3 ng/ml (6,1-2640) olarak görülmüştür (p=0,792). Tanı alan hastalarda albümin değeri ortalama 3,7 mg/dl (2,8-4,0) iken tanı almayan hastalarda ortalama 3,7 mg/dl (2,4-14,0) olarak görülmüştür (p=0,475, Tablo 15).

Tablo 15. AMOR Kriterlerine Göre Tanı Alan ve Tanı Almayan Grupların Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	AMOR Negatif	AMOR Pozitif	p-değeri
CRP (mg/l)	8,8 (0,3-90,3)	5,9 (0,5-56,0)	0,195
ESR (mm/s)	55,0 (4,0-120,0)	39,0 (13,0-120,0)	0,565
PTH (pg/ml)	341,3 (3,1-2706,7)	521,9 (3,1-1837,0)	0,027
Hemoglobin (gr/dl)	11,3±1,5 (8,25-13,3)	11,7±1,6 (9,46-15,2)	0,203
Lokosit (/mm³)	7000 (3130-14500)	6270 (4760-12800)	0,313
Trombosit (/mm³)	199000 (24000-401000)	207000 (94100-388000)	0,814
ALT (mg/dl)	11 (6-52)	14 (6-49)	0,338
Ferritin (ng/ml)	517,3 (6,1-2640)	540,5 (154,2-2589)	0,792
Albümin (ng/ml)	3,7 (2,4-14,0)	3,7 (2,8-4,0)	0,475



Şekil 3. AMOR Kriterlerine Göre Tanı Alan ve Almayan Grupların PTH Düzeylerinin Dağılımı

Sadece ESSG Kriter Setine göre spondiloartropati tanısı alan 24 hastanın laboratuvar bulguları tanı almayan diğer hastalara göre değerlendirildiğinde tanı ile ilişkili herhangi bir laboratuvar testi bulunamamıştır (Tablo 16).

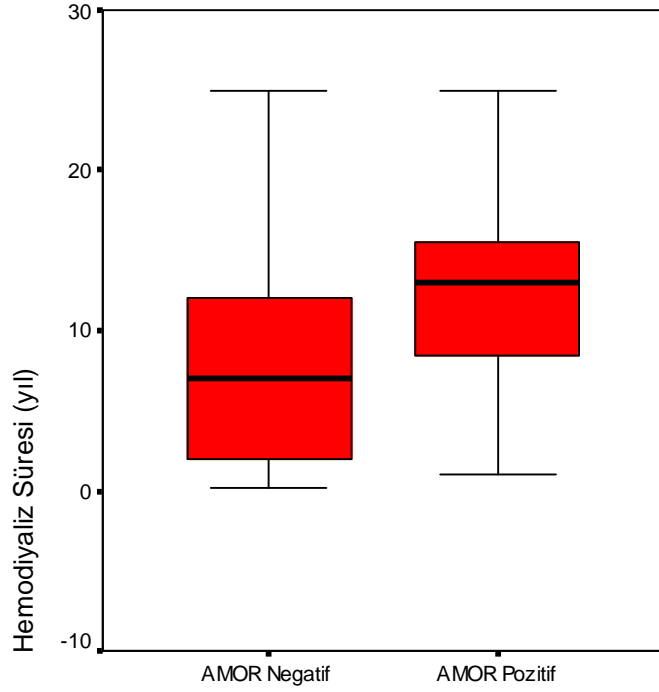
Tablo 16. ESSG Kriterlerine Göre Tanı Alan ve Tanı Almayan Grupların Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	ESSG Negatif	ESSG Pozitif	p-değeri
CRP (mg/l)	9,1 (0,3-90,3)	5,4 (0,5-56,0)	0,136
ESR (mm/s)	56,0 (4,0-120,0)	21,0 (11,0-120,0)	0,066
PTH (pg/ml)	348,7 (3,1-2706,7)	412,2 (3,1-1556,2)	0,421
Hemoglobin (gr/dl)	11,3±1,5 (8,8-13,3)	11,5±1,5 (8,25-15,2)	0,524
Lokosit (/mm ³)	6890 (3130-14500)	6875 (5160-12800)	0,434
Trombosit (/mm ³)	198000 (24000-401000)	220500 (94100-388000)	0,164
ALT (mg/dl)	11 (6-52)	14 (6-49)	0,422
Ferritin (ng/ml)	519,8 (6,1-2640)	538,3 (142,7-2589)	0,855
Albümin (ng/ml)	3,7 (2,4-4,5)	3,7 (2,8-4,0)	0,784

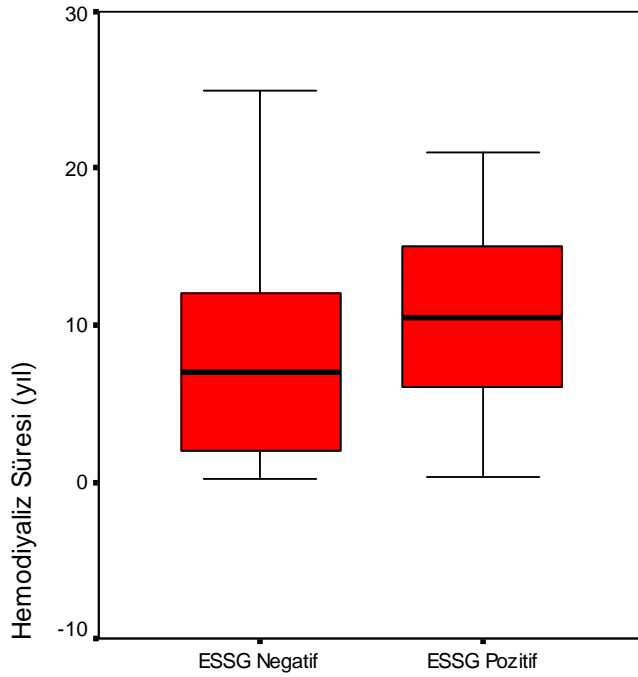
5.5. Olguların Demografik Özellikleri İle Tanı Durumu Arasında İlişki

Amor Kriter Setine göre spondiloartropati tanısı alan (23 hasta) ve almayan hastalar kıyaslandığında yaş, cinsiyet, renal transplant ömrü, primer etyolojik nedenler arasında nefrolitiaz dışındaki diğer nedenler ile tanı varlığı arasında istatistiksel anlamda bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak, hemodiyaliz süresinin uzunluğu ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,001$, Şekil 4). Spondiloartropati tanısı almayan hastalar ortalama 7 yıldır hemodiyalize girerken, tanı alan hastalar ortalama 13 yıldır hemodiyalize girmektedir. Tanı alan hastalarda renal transplantasyon olma durumu, tanı almayan hastalara göre daha az olduğu görülmüştür. Ancak, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tanı alan hastalar içerisinde renal transplantasyon olma durumu %17,4 (tanı alan 23 hastanın 4'ü renal transplantasyon olmuştu) iken tanı almayan hastalar içerisinde renal transplantasyon olma durumu %22,4 (tanı almayan 116 hastanın 26'sı renal transplantasyon olmuştu) olarak görülmüştür. Primer etyolojik nedenlerden nefrolitiaz tanı alan hastalar içerisinde almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha fazla bulunmuştur ($p = 0,015$, tanı alan 23 hastanın 4'ünde nefrolitiaz vardı, tanı almayan 116 hastanın 3'ünde nefrolitiaz vardı).

ESSG Kriter Setine göre spondiloartropati tanısı alan (24 hasta) ve almayan hastalar kıyaslandığında yaş, cinsiyet, renal transplantasyon olma durumu, renal transplant ömrü, primer etyolojik nedenler arasında nefrolithiaz dışındaki diğer nedenler ile tanı varlığı arasında istatistiksel anlamda bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak, hemodiyaliz süresinin uzunluğu ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0,035$, Şekil 5). Spondiloartropati tanısı almayan hastalar ortalama 7 yıldır hemodiyalize girerken, tanı alan hastalar ortalama 10,5 yıldır hemodiyalize girmektedir. Primer etyolojik nedenlerden nefrolitiaz tanı alan hastalar içerisinde almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha fazla bulunmuştur ($p = 0,017$, tanı alan 24 hastanın 4'ünde nefrolitiaz vardı, tanı almayan 115 hastanın 3'ünde nefrolitiaz vardı).



Şekil 4. AMOR Kriterine Göre Tanı Alan ve Almayan Grupların Hemodiyaliz Süresi Yönünden Dağılımı



Şekil 5. ESSG Kriterine Göre Tanı Alan ve Almayan Grupların Hemodiyaliz Süresi Yönünden Dağılımı

Amor veya ESSG Kriter Setine göre tanı alan hastalar (29 hasta) ile tanı almayan hastalar kıyaslandığında hemodiyaliz süresinin uzunluğu ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,005$). Her iki kriterden en az biri ile spondiloartropati tanısı

almayan hastalar ortalama 7 yıldır hemodiyalize girerken, spondiloartropati tanısı alan hastalar ortalama 13 yıldır hemodiyalize girmektedir.

5.6. Olguların Radyolojik Özellikleri İle Tanı Durumu Arasında İlişki

Amor veya ESSG Kriter setlerine göre tanı alan hastalarda (29 hasta) radyolojik bulgular tanı almayan hastalara göre kıyaslandığında evre 1 ve üzeri sakroiliyit varlığı ile tanı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,029$). Tanı alan 29 hastanın 20 sinde radyolojik olarak evre1 ve üzeri sakroiliyit ile uyumlu görünüm tespit edilirken, sakroiliyak direkt grafi çekilip tanı alamayan 15 hastanın 6'sında sakroiliyit ile uyumlu görünüm tespit edilmiştir. Evre 1 ve üzeri aşıl entezopatisi ile epinkalkaneyal entezopati varlığı tanı alan ve alamayan hastalar üzerinde değerlendirildiğinde tanı varlığı ile entezopati arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

6. TARTIŞMA

KBH insidansı; toplumdaki obezite, hipertansiyon ve diyabet yükü artışına paralel olarak artmıştır ve günümüzde önemli bir sağlık problemi olmuştur. Yeni tedavi yaklaşımları sayesinde uzun yaşam süreleri sağlanmış ve beraberinde olan hipertansiyon, diyabet, obezite yükü arttıkça son dönem böbrek yetersizliği insidansı artmıştır. Fakat, son dönem böbrek yetersizliği sıklığında artışına neden olan en önemli faktör, hastalara daha fazla renal replasman tedavisi yapılmasıdır (23). Ülkemizde de,USRDS 2011 verilerine bakılacak olunursa, son yıllarda son dönem böbrek yetersizliği insidansı ve prevalansında artış görülmektedir.

Son dönem böbrek yetersizliği mortaliteye neden olan kardiyovasküler komplikasyonlar ve sistemik organ disfonksiyonuna neden olan üremi ile seyrederek ve çok sayıda semptom ile bulguya neden olur. Bu komplikasyonlar arasında iskelet sistemi ile ilişkili olarak kemik mineral bozuklukları ve diyaliz ile ilişkili amiloidoz sayılabilir.

Son dönem böbrek yetersizliğinde kemik mineral bozuklukları özellikle demineralizasyon, subperiostal rezorpsiyon, kemik kistleri, yaygın kemik ağrıları ve patolojik fraktürlere neden olabilen önemli bir hastalık grubudur (109). Kemik mineral bozuklukları içerisinde adinamik kemik hastalığı günümüzde ön plandadır. 1996 ve 1998 yılları arasında Tayland'da yapılan bir çalışmada 56 diyalize giren hasta arasında adinamik kemik hastalığı, hiperparatiroidizm, mikst üremik osteodistrofi, osteomalazi sıklığına bakılmış ve sırasıyla %41, %29, %20, %4 olarak tespit edilmiştir (243). Portekiz'de 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada, 119 hemodiyaliz hastası kemik biyopsisi yapılarak değerlendirilmiş ve hastaların %59'unda adinamik kemik hastalığı tespit edilmiştir (244). Adinamik kemik hastalığı ya da diğer kemik mineral bozukluklarında genellikle kemik kırıkları ya da kemik ağrıları diyalize girmeden önce başlamaz (242). Diyaliz ilişkili amiloidoz'da karpal tünel sendromu, kemik kistleri, spondiloartropati, patolojik kırıklar ve şişmiş ağrılı eklemler görülebilmektedir (2-4, 136). Amiloid depolanmasına bağlı spondiloartropati özellikle omurga tutulumu ile birlikte bildirilmiştir. Bu depolanma spondiloartropatiye ve radikülopatiyeye neden olmaktadır. Boyun ağrısı amiloid bağli spondiloartropatide ilk klinik ipucu olabilir. Amiloid artropatisinde disk aralığının daralması ve vertebral erezyon ortak bulgudur ve subkondral skleroz da görülebilir (141, 142).

Son dönem böbrek yetersizliği olan hasta grubunda bu iki kemik komplikasyonuna bağlı olarak eklem aralılıklarında daralma, düzensizlikler, subkondral skleroz, enflamasyon görülebilmektedir ve hastalarda ağrı önemli bir sorun olabilmektedir. Çalışmamızda 139 hemodiyaliz hastasının 50'sinde (%36) eklem ağrısı şikayeti tespit edildi. Bu 50 hastanın 39'unda enflamatuvar tipte eklem ağrısı vardı ve enflamatuvar tipte ağrının eklemlerdeki dağılımına bakıldığında ön planda aksiyel tutulum tespit edildi (bel ağrısı %72, sırt ağrısı %62, boyun ağrısı %56, kalça ağrısı %56), omuz ağrısı (%68) dışında diğer periferik eklem ağrılarının yüzdesi düşük bulundu. Enflamatuvar ağrı şikayeti olan hastalarda, eklemlerdeki hassasiyet oranlarına baktığımızda; bel ağrısı olan hastaların %86,1'inde sakroiliyak eklemden hassasiyet, omuz ağrısı olan hastaların %76,4'ünde supraspinatus hassasiyeti, kalça ağrısı olan hastaların %42,8'inde iliyak kemikte (spina iliyaka anterior süperiyorda) hassasiyet tespit edilmiştir. Enflamatuvar ağrılarının sıklığı, yayılımı ve hassasiyet oranları düşünüldüğünde ağrılarının aksiyel spondiloartropati ile kuvvetli ilişkili olduğu düşünülebilir. Enflamatuvar ağrısı olan hastaların hiçbirisinde enflamatuvar ağrı KBH tanısından önce başlamamıştı ve hastaların hiçbirisi daha önce bir romatizmal bir hastalık tanısı almamıştı.

Hastalarda kemik mineral bozuklukları ve diyaliz ile ilişkili amiloidoz'a bağlı olarak eklem aralılıklarında daralma, düzensizlikler, subkondral skleroz, enflamasyon'un aksiyel tutulumunu radyolojik olarak tespit edebilmek için çekilen sakroiliyak anteroposteriyör grafiler (SpA ile ilişkili ağrısı olupta sakroiliyak grafi çekilen 44 hastada) değerlendirildiğinde; hastaların 25'inde (%56,8) evre 1 ve üzeri sakroiliyit, 16'sında (%36,3) evre 2 ve üzeri sakroiliyit, 6'sında (%13,6) evre 3 sakroiliyit tespit edilmiştir. Benzer şekilde spondiloartropatinin periferik entez bölgelerindeki enflamasyonu değerlendirebilmek için çekilen lateral ayak grafileri değerlendirildiğinde; radyolojik olarak 24'ünde (%54,5) evre 1 ve üzeri entezopati tespit edilmiş olup; bunların 12'sinde (%27,2) evre 1 ve üzeri aşıl entezopatisi ve 19'unda (%43,1) evre 1 ve üzeri epinkalkaneyal entezopatisi tespit edilmiştir. Hastaların radyolojik olarak 12'sinde (%27,2) evre 2 ve üzeri entezopati tespit edilmiş olup; bunların 6'sında (%13,6) aşıl entezopatisi ve 8'inde (%5,7) epinkalkaneyal entezopatisi tespit edilmiştir. Sadece 1 (%2,2) hastada radyolojik olarak evre 3 entezopati tespit edilmiştir ve evre 4 entezopati tespit edilmemiştir.

Radyolojik ve klinik bulgular Amor Kriter Setine göre değerlendirildiğinde 139 hastanın 23'ünde (%16,5) spondiloartropati tespit edilmiştir. Radyolojik ve klinik bulgular ESSG Kriter Setine göre değerlendirildiğinde 139 hastanın 24'ünde (%17,3) spondiloartropati

tespit edilmiştir. Amor ya da ESSG birlikte düşünüldüğünde 139 hastanın 29'unda (%20,8) spondiloartropati tespit edilmiştir. Diyaliz hastalarında tespit edilen bu yüksek oranlı spondiloartropati, hastaların diyaliz öncesinde enflamatuvar bel ağrıları olmadığından, diyaliz ile ilişkili spondiloartropati olarak değerlendirilmiştir. SpA'nın toplumdaki prevalansı %0,5-2 arasındadır (226). Bu prevalansa oranla çalışmamızda son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda saptadığımız spondiloartropati sıklığı, toplumdaki spondiloartropati sıklığında göre anlamlı oranda yüksek olarak görülmektedir. Literatürde hemodiyaliz tedavisi altındaki son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda SpA sıklığını tespit etmek üzere ESSG ve Amor Kriter Setlerini baz alarak yapılan bir çalışma tespit edilememiştir.

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların dokularında beta-2 mikroglobülin'in amiloid fibrilleri halinde eklemlerde depolanması diyaliz süresi uzadıkça artmaktadır. Bir prospektif post-mortem çalışma eklemlerde amiloid depolanmasının 2 yıldan az hemodiyalize giren hastalarda %21, 4-7 yıl arası hemodiyalize girenlerde %50, 7-13 yıl arası hemodiyalize girenlerde %90, 13 yıldan fazla girenlerde ise %100 tespit edilmiştir (113). Benzer şekilde hemodiyaliz süresi uzadıkça son dönem böbrek yetersizliğinde kemik mineral bozuklukları kemik üzerindeki patolojik etkileri artmaktadır. Bu nedenle son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda spondiloartropati sıklığının hemodiyaliz süresi uzadıkça artması beklenebilir. Çalışmamızda, Amor Kriter Setine göre spondiloartropati tanısı alan hastalarda hemodiyaliz süresi dağılımına bakıldığında, hemodiyaliz süresinin uzunluğu ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Tanı almayan hastalar ortalama 7 yıldır hemodiyalize girerken, tanı alan hastalar ortalama 13 yıldır hemodiyalize girmektedir. ESSG Kriter Setine göre benzer şekilde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,035$). ESSG Kriter Setine göre tanı almayan hastalar ortalama 7 yıldır hemodiyalize girerken, tanı alan hastalar ortalama 10,5 yıldır hemodiyalize girmektedir.

Başarılı renal transplantasyon plazma beta-2 mikroglobülin düzeylerini normale geriletir ve eklem ağrıları genellikle hızlı olarak düzelir (6, 159, 160). Zamanla birlikte amiloid depozitlerinde gerileme meydana gelir. Diyaliz ile ilişkili amiloidozlu 9 hastadan 8'inde artiküler amiloid depozitlerinde renal transplantasyondan yaklaşık 5 yıl sonra gerileme tespit edilmiştir (160). Buna karşılık kemik kistleri çok daha yavaş gerilemektedir. Renal transplantasyon diyaliz ile ilişkili amiloidoz progresyonunu durduran ve geriletken tek tedavi yöntemidir. Bu nedenle çalışmamızda son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların daha önce renal transplantasyon olup olmama durumları ile spondiloartropati tanısı arasındaki

ilişkiye bakılmıştır. Amor Kriter Setine göre tanı alan hastalarda daha önce renal transplantasyon olma durumu, tanı almayan hastalara göre daha az olduğu görülmüştür. Ancak, bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Spondiloartropati tanısı alan 23 hastanın 4'ü (%17,4) renal transplantasyon olmuşken, tanı almayan 116 hastanın 26'sı (%22,4) renal transplantasyon olmuştu. ESSG Kriter Setine göre renal transplantasyon olma durumu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuca, renal transplantasyon sonrası gelişen rejeksiyon ile renal osteodistrofi ve diyaliz ile ilişkili amiloidozun tekrar progrese olmasının katkısı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda 139 diyaliz hastasının laboratuvar bulguları ve demografik özellikleri spondiloartropati tanısı alan ve almayan hastalarda incelendiğinde PTH yüksekliği ile spondiloartropati tanısı arasında (Amor Kriter Seti için $P=0,027$, ESSG Kriter Seti için anlamlı ilişki bulunmamıştır) ve KBH'nin primer etyolojik nedenleri arasında nefrolitiaz ile spondiloartropati tanısı arasında (Amor Kriter Seti için $p=0,015$, ESSG Kriter Seti için $p=0,017$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu iki bulgunun birlikte oluşu son dönem böbrek yetersizliğindeki spondiloartropati patogenezinde hiperparatiroidizmin katkısının olduğunu düşündürmektedir.

Direkt grafi, sakroiliyit tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRI klinik açıdan şüphe edilen ancak direkt grafisi normal olan hastalarda tercih edilir. Omurga, sakroiliyak eklem, tutulan periferik eklemler ve entezal bölgelerinin direkt radyografi ile değerlendirilmesi SpA tanısı açısından faydalı olabilir. Sadece bir radyolojik bulgu SpA açısından spesifiktir, bu bulgu sakroiliyittir. Periferik eklemlerin direkt grafisinde entosapatik değişiklikler saptanabilir. Örneğin topukta epin kalkaneyi gösterilebilir. Ancak, bunlar SpA tanısı için spesifik bulgular değildir, destekleyicidir. Çalışmamızda, Amor ya da ESSG Kriter Setine göre tanı alan hastalar ile radyolojik olarak sakroiliyit ve entezit durumu tanıyı desteklemek için kıyaslanmıştır. Amor veya ESSG Kriter Setlerine göre spondiloartropati tanısı alan hastalar (29 hasta) radyolojik bulgular tanı almayan hastalara göre kıyaslandığında evre 1 ve üzeri sakroiliyit varlığı ile tanı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,029$). Tanı alan 29 hastanın 20'sinde (%69) radyolojik olarak evre 1 ve üzeri sakroiliyit tespit edilirken, sakroiliyak direkt grafi çekilip de her iki kriter setine göre spondiloartropati tanısı almayan, ancak enflamatuvar ağrı şikayeti bulunan 15 hastanın 6'sında (%40) sakroiliyit tespit edilmiştir. SpA ile ilişkili enflamatuvar ağrısı olup SpA kriter setlerini karşılamayan hemodiyaliz hastalarında da yüksek oranda sakroiliyit görünümü

saptanması, sakroiliyit görünümünün renal osteodistrofi ve amiloidoz sonucunda oluştuğunu düşündürmektedir. Diyaliz hastalarında direkt grafide sakroiliyit sıklığının spondiloartropati olsun olmasın enflamatuvar ağrısı olan hastalarda fazla olması, spondiloartropati tanısında direkt sakroiliyak grafinin tanısal değerini azaltmaktadır. Enflamatuvar ağrısı olmayan hemodiyaliz hastalarında, sakroiliyak grafi hastalar kabul etmedikleri için çekilemediğinden, bu grup hastada sakroiliyit görünümü hakkında yorum yapılamamıştır. Bu konuda literatür bilgisi de yetersizdir. Evre 1 ve üzeri aşıl entezopatisi ile epinkalkaneyal entezopati varlığı, spondiloartropati tanısı alan ve almayan enflamatuvar ağrılı hastalar üzerinde değerlendirildiğinde, tanı varlığı ile entezopati arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum, hasta sayısı azlığına veya son dönem böbrek yetersizliği ile ilişkili spondiloartropatinin özellikle aksiyel tutulumu ile ilişkili olabilir.

Amiloidin dokulardaki birikimi sonucu olan lezyonlar, IL-1, TNF-alfa, TGF-beta gibi sitokinleri salgılayan aktive makrofajların göze çarpacak şekilde istilasası ile ilişkilidir (9). Bu makrofajların beta-2 mikroglobülin artıklarını yeterli fagosite edemediği görülmektedir (10). Böylece destüriktif spondiloartropatiye bu depolanmaların yeterli fagosite edilememesi ve reaktif enflamasyonun devam etmesinin katkısı olduğu düşünülmektedir. Teorik olarak devam etmekte olan bu reaktif enflamasyon anti-TNF ajanlar ile bloke edilebilir ve bazı çalışmalarda anti-TNF ajanların hemodiyaliz hastalarında kullanımı güvenli olduğu görülmüştür (219-223).

7. SONUÇ ÖNERİLER

Bu çalışmada son dönem böbrek yetersizliği olan hastalar arasında spondiloartropati sıklığı normal popülasyona göre oldukça fazla bulunmuştur. Çalışmamıza göre, diyaliz süresinin uzaması ve hiperparatiroidizm son dönem böbrek yetersizliğinde olan spondiloartropati için olası 2 risk faktörüdür. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalardaki spondiloartropatide renal transplantasyon, amiloidozu ve sekonder hiperparatiroidizmi geri düzeltebileceği için, en etkili tedavi gibi görülmektedir. Ancak, bunu teyid eden literatür bilgisi mevcut değildir. Tedavide teorik olarak anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Ancak, son dönem böbrek yetersizliği ile ilişkili spondiloartropati hastalarında anti-TNF ajanlarının kullanımı ve tedaviye yanıtları ve emniyeti hakkında yeterli veri yoktur. Tedavide SOAE ilaçlar ve gerektiğinde kortikosteroid verilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Fenves AZ, Emmett M, White MG, Greenway G, Michaels DB. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1986; 7: 130-134.
2. Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* 1992; 41: 1416-1429.
3. ejiyo F, Odani S, Yamada T, Honma N, Saito H, Suzuki Y, Nakagawa Y, Kobayashi H, Maruyama Y, Hirasawa Y, et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 1986; 30: 385-390.
4. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C. Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 1723-1735.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1-201.
6. Winchester JF, Salsberg JA, Levin NW. Beta-2 microglobulin in ESRD: an in-depth review. *Adv Ren Replace Ther.* 2003; 10: 279-309.
7. Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial.* 2006; 19: 105-109.
8. Matsuo K, Ikizler TA, Hoover RL, Nakamoto M, Yasunaga C, Pupim LB, Hakim RM. Transforming growth factor-beta is involved in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* 2000; 57: 697-708.
9. García-García M, Argilés, Gouin-Charnet A, Durfort M, García-Valero J, Mourad G. Impaired lysosomal processing of beta2-microglobulin by infiltrating macrophages in dialysis amyloidosis. *Kidney Int.* 1999; 55: 899-906.
10. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournié B. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine.* 2004; 71: 557-562.
11. Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002; 61: 1567-1576.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1-266.
13. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003; 163:356-360.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470.
15. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 395-406.
16. Coresh J, Auguste P. Reliability of GFR formulas based on serum creatinine, with special reference to the MDRD Study equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008; 241: 30-38.

17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-612.
18. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004; 291: 844-850.
19. Hsu CC, Kao WH, Coresh J, Pankow JS, Marsh-Manzi J, Boerwinkle E, Bray MS. Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease. *JAMA.* 2005; 293: 2892-2899.
20. Bash LD, Coresh J, Köttgen A, Parekh RS, Fulop T, Wang Y, Astor BC. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. *Am J Epidemiol.* 2009; 170: 414-424.
21. Hsu CY, Go AS, McCulloch CE, Darbinian J, Iribarren C. Exploring secular trends in the likelihood of receiving treatment for end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 81-88.
22. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan; 2: 89-99.
23. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 177-183.
24. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2587-2593.
25. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia.* 1999; 42: 1395-1403.
26. Perrin NE, Torbjörnsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. The course of diabetic glomerulopathy in patients with type I diabetes: a 6-year follow-up with serial biopsies. *Kidney Int.* 2006; 69: 699-705.
27. Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, Tajima N, Becker DJ, Orchard TJ; Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study; Allegheny County Registry. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from the Allegheny County Registry. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 117-124.
28. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes.* 1990; 39: 1116-1124.
29. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int.* 1996; 50: 2041-2046.
30. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994; 330: 15-18.
31. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2005; 294: 1782-1787.
32. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001; 345: 790-797.
33. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006; 295: 1549-1555.

34. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg.* 2008; 207: 928-934.
35. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225-232.
36. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension.* 2007; 49: 69-75.
37. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13-18.
38. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2934-2941.
39. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 1995; 25: 587-594.
40. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2776-2782.
41. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Kusek JW, Lewis JB, Wang X, Lipkowitz MS, Norris KC, Bakris GL, Rahman M, Contreras G, Rostand SG, Kopple JD, Gabbai FB, Schulman GI, Gassman JJ, Charleston J, Agodoa LY; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med.* 2008; 168:832-839.
42. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, Coresh J, Patterson N, Tandon A, Powe NR, Fink NE, Sadler JH, Weir MR, Abboud HE, Adler SG, Divers J, Iyengar SK, Freedman BI, Kimmel PL, Knowler WC, Kohn OF, Kramp K, Leehey DJ, Nicholas SB, Pahl MV, Schelling JR, Sedor JR, Thornley-Brown D, Winkler CA, Smith MW, Parekh RS; Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet.* 2008; 40: 1185-1192.
43. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, Oleksyk T, McKenzie LM, Kajiyama H, Ahuja TS, Berns JS, Briggs W, Cho ME, Dart RA, Kimmel PL, Korbet SM, Michel DM, Mokrzycki MH, Schelling JR, Simon E, Trachtman H, Vlahov D, Winkler CA. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2008; 40: 1175-1184.
44. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003; 23: 172-82.
45. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004; 66: 920-923.
46. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 815-825.

47. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30: 621-631.
48. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008; 18: 4.
49. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1307-1315.
50. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2034-2047.
51. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, Walter LC, Mehta KM, Steinman MA, Allon M, McClellan WM, Landefeld CS. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2758-2765.
52. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 347-354.
53. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63: 1121-1129.
54. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2049-2060.
55. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74: 101-107.
56. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 806-814.
57. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, Neaton JD. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 1444-1452.
58. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Lash JP, McGill JB, Mitch WE, Remuzzi G, Shahinfar S, Snapinn SM, Toto R, Brenner BM; RENAAL Study Investigators. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 761-767.
59. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 947-953.

60. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q., Zinman B., Dinneen S.F., Hoogwerf B., et al: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426
61. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005; 45: 198-202.
62. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106: 1777-1782.
63. Lötscher M, Kaissling B, Biber J, Murer H, Levi M. Role of microtubules in the rapid regulation of renal phosphate transport in response to acute alterations in dietary phosphate content. *J Clin Invest*. 1997; 99: 1302-1312.
64. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev*. 2006; 27: 221-241.
65. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 6500-6505.
66. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 429-435.
67. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004; 113: 561-568.
68. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1419-1425.
69. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, Graves KL, Moe SM. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 1026-1033.
70. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med*. 1972; 286: 1093-1099.
71. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol*. 1990; 259: 432-437.
72. Almadén Y, Canalejo A, Ballesteros E, Añón G, Rodríguez M. Effect of high extracellular phosphate concentration on arachidonic acid production by parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 1712-1718.

73. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, Campistol JM, Torres A, Rodriguez M. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro.
74. Dusso A, Cozzolino M, Lu Y, Sato T, Slatopolsky E. 1,25-Dihydroxyvitamin D downregulation of TGFalpha/EGFR expression and growth signaling: a mechanism for the antiproliferative actions of the sterol in parathyroid hyperplasia of renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90: 507-511.
75. Ritter CS, Martin DR, Lu Y, Slatopolsky E, Brown AJ. Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 2206-2213.
76. Tomida K, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Okada N, Matsui I, Nagasawa Y, Moriyama T, Ito T, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone.* 2009; 44: 678-683.
77. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2205-2215.
78. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 67: 1171-1178.
79. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584-592.
80. van de Graaf SF, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of TRPV5 and TRPV6 by associated proteins. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: 1295-1302.
81. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med.* 1999; 106: 238-253.
82. Yamaguchi T. The calcium-sensing receptor in bone. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26: 301-311.
83. Ramasamy I. Recent advances in physiological calcium homeostasis. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 237-273.
84. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71: 31-38.
85. Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int.* 1973; 3: 264-272.
86. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, Williams ME, Bishop CW. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 877-890.
87. Moe SM, Chertow GM. The case against calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 697-703.
88. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1-201.

89. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1990;29: 41-47.
90. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, Hasegawa H, Urakawa I, Oshima T, Ono K, Kakitani M, Tomizuka K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: 1088-1095.
91. Berl T, Berns AS, Hufer WE, Hammill K, Alfrey AC, Arnaud CD, Schrier RW. 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Intern Med.* 1978; 88: 774-780.
92. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):654-9. Erratum in: *Kidney Int.* 2006; 70: 1190.
93. Ishizuya T, Yokose S, Hori M, Noda T, Suda T, Yoshiki S, Yamaguchi A. Parathyroid hormone exerts disparate effects on osteoblast differentiation depending on exposure time in rat osteoblastic cells. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2961-2970.
94. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 131-139.
95. Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone.* 2009; 44: 11-16.
96. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1143: 123-150.
97. Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K., et al: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2149-2157.
98. Brown J.P., Prince R.L., Deal C., et al: Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone. Miner. Res.* 2009; 24: 153-161.
99. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008; 43: 222-229.
100. Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, Tsuda E, Miura M, Iwasaki Y, Kawaguchi Y, Gejyo F, Kurokawa K, Fukagawa M. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 525-532.
101. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, Ball A, Weiss NS. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 58: 2200-2205.
102. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 58: 396-399.
103. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 1115-1121.
104. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 149-156.

105. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 287-293.
106. Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, Shih MS, Rao DS, Balena R, Parfitt AM. Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 1225-1233.
107. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Domenig C, Zsontsich T, Klaushofer K, Delling G, Oberbauer R. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 580-586
108. Rosenberg AE. Bones, joints, and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier;2005: 1287–1288
109. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2003: 1395–1396
110. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2003: 1323–1324.
111. Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial.* 2006; 19: 105-109.
112. Jadoul M, Garbar C, Noël H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, Rorive G, Hanique G, van Ypersele de Strihou C. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int.* 1997; 51: 1928-1932.
113. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006; 70: 794-799.
114. Gorevic PD, Munoz PC, Casey TT, DiRaimondo CR, Stone WJ, Prelli FC, Rodrigues MM, Poulik MD, Frangione B. Polymerization of intact beta 2-microglobulin in tissue causes amyloidosis in patients on chronic hemodialysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83: 7908-7912.
115. van Ypersele De Strihou C, Jadoul M, Garbar C. Morphogenesis of joint beta 2-microglobulin amyloid deposits. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 3-7.
116. Zingraff J, Beyne P, Ureña P, Uzan M, Nguyen Khoa Man, Descamps-Latscha B, Drüeke T. Influence of haemodialysis membranes on beta 2-microglobulin kinetics: in vivo and in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant.* 1988; 3: 284-290.
117. Kaiser JP, Hagemann J, von Herrath D, Schaefer K. Different handling of beta 2-microglobulin during hemodialysis and hemofiltration. *Nephron.* 1988; 48: 132-135.
118. Ullian ME, Hammond WS, Alfrey AC, Schultz A, Molitoris BA. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis in chronic hemodialysis patients with carpal tunnel syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1989; 68: 107-115.
119. Goldman M, Lagmiche M, Dhaene M, Amraoui Z, Thayse C, Vanherweghem JL. Adsorption of beta 2-microglobulin on dialysis membranes: comparison of different dialyzers and effects of reuse procedures. *Int J Artif Organs.* 1989; 12: 373-378

120. Gejyo F, Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of beta2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2003; 8: 45-49.
121. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 347: 2010-2019.
122. van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int*. 1991; 39: 1012-1019.
123. Schiffel H, Fischer R, Lang SM, Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 840-845.
124. Floege J, Koch KM. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin Nephrol*. 1994; 42: 52-56.
125. Schoels M, Jahn B, Hug F, Deppisch R, Ritz E, Hänsch GM. Stimulation of mononuclear cells by contact with cuprophan membranes: further increase of beta 2-microglobulin synthesis by activated late complement components. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21: 394-399.
126. Zaoui PM, Stone WJ, Hakim RM. Effects of dialysis membranes on beta 2-microglobulin production and cellular expression. *Kidney Int*. 1990; 38: 962-968.
127. Cianciolo G, Coli L, La Manna G, Donati G, D'Addio F, Comai G, Ricci D, Dormi A, Wratten M, Feliciangeli G, Stefoni S. Is beta2-microglobulin-related amyloidosis of hemodialysis patients a multifactorial disease? A new pathogenetic approach. *Int J Artif Organs*. 2007; 30: 864-878.
128. Mena C, Esser E, Sprague SM. Beta2-microglobulin stimulates osteoclast formation. *Kidney Int*. 2008; 73: 1275-1281.
129. Fry AC, Singh DK, Chandna SM, Farrington K. Relative importance of residual renal function and convection in determining beta-2-microglobulin levels in high-flux haemodialysis and on-line haemodiafiltration. *Blood Purif*. 2007; 25: 295-302.
130. Niwa T, Katsuzaki T, Momoi T, Miyazaki T, Ogawa H, Saito A, Miyazaki S, Maeda K, Tatemichi N, Takei Y. Modification of beta 2m with advanced glycation end products as observed in dialysis-related amyloidosis by 3-DG accumulating in uremic serum. *Kidney Int*. 1996; 49: 861-867.
131. Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H. Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1. *J Clin Invest*. 1994; 93: 521-528.
132. Hou FF, Miyata T, Boyce J, Yuan Q, Chertow GM, Kay J, Schmidt AM, Owen WF. Beta(2)-Microglobulin modified with advanced glycation end products delays monocyte apoptosis. *Kidney Int*. 2001; 59: 990-1002.
133. Hou FF, Jiang JP, Guo JQ, Wang GB, Zhang X, Stern DM, Schmidt AM, Owen WF Jr. Receptor for advanced glycation end products on human synovial fibroblasts: role in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1296-1306.

134. Hou FF, Boyce J, Chertow GM, Kay J, Owen WF Jr. Aminoguanidine inhibits advanced glycation end products formation on beta2-microglobulin. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 277-283.
135. Sprague, SM, Moe, SM. Clinical manifestations and pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *Semin Dial* 1996; 9: 360.
136. Zhou H, Pfeifer U, Linke R. Generalized amyloidosis from beta 2-microglobulin, with caecal perforation after long-term haemodialysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991; 419: 349-353.
137. Sethi D, Hutchison AJ, Cary NR, Brown EA, Curtis JR, Woodrow DF, Gower PE. Macroglossia and amyloidoma of the buttock: evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. *Nephron.* 1990; 55: 312-315.
138. Floege J, Brandis A, Nonnast-Daniel B, Westhoff-Bleck M, Tiedow G, Linke RP, Koch KM. Subcutaneous amyloid-tumor of beta-2-microglobulin origin in a long-term hemodialysis patient. *Nephron.* 1989; 53: 73-75.
139. Kleinman KS, Coburn JW. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int.* 1989; 35: 567-575.
140. Allard JC, Artze ME, Porter G, Ghandur-Mnaymneh L, de Velasco R, Pérez GO. Fatal destructive cervical spondyloarthropathy in two patients on long-term dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1992; 19: 81-85.
141. Chassagne P, Said LA, Le Loet X, Deshayes P, Noel LH, Dhib M, Joannides R, Geffroy-Josse S, Godin M. Fatal destructive cervical spondyloarthropathy. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20: 199-200.
142. Marcelli C, Pérennou D, Cyteval C, Leray H, Lamarque JL, Mion C, Simon L. Amyloidosis-related cauda equina compression in long-term hemodialysis patients. Three case reports. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996; 21: 381-385.
143. Ikegaya N, Kobayashi S, Hishida A, Kaneko E, Furuhashi M, Maruyama Y. Colonic dilatation due to dialysis-related amyloidosis. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 807-809.
144. Takahashi S, Morita T, Koda Y, Murayama H, Hirasawa Y. Gastrointestinal involvement of dialysis-related amyloidosis. *Clin Nephrol.* 1988; 30: 168-171.
145. Dulgheru EC, Balos LL, Baer AN. Gastrointestinal complications of beta2-microglobulin amyloidosis: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 142-145.
146. Maury CP. beta 2-Microglobulin amyloidosis. A systemic amyloid disease affecting primarily synovium and bone in long-term dialysis patients. *Rheumatol Int.* 1990; 10: 1-8.
147. Stone, WJ. Beta2-microglobulin-associated amyloidosis of end-stage renal disease in *Principles and Practice of Dialysis (Third Edition)*. Henrich, WL (Ed). 2005, Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia.
148. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, Jung T, Schwarz A, Schocke M, Jaschke W, Czermak BV. Dialysis-related amyloidosis revisited. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 185: 1460-1467.
149. Takenaka R, Fukatsu A, Matsuo S, Ishikawa K, Toriyama T, Kawahara H. Surgical treatment of hemodialysis-related shoulder arthropathy. *Clin Nephrol.* 1992; 38: 224-230.
150. Naito M, Ogata K, Shiota E, Oyama M. Amyloid bone cysts of the femoral neck. Impending fractures treated by curettage and bone grafting. *J Bone Joint Surg Br.* 1994; 76: 922-925.
151. Leypoldt JK. Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration. *Semin Dial.* 2005; 18: 401-408.

152. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 58-64.
153. van Ypersele de Strihou C, Honhon B, Vandenbroucke JM, Huaux JP, Noël H, Maldague B. Dialysis amyloidosis. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1988; 17: 401-421.
154. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 49-54.
155. Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, D'intini V, Ratanarat R, De Cal M, Bonello M, Bordoni V, Salvatori G, Andrikos E, Yakupoglu G, Levin NW, Ronco C. Uremic toxins: a new focus on an old subject. *Semin Dial*. 2005; 18(3): 203-211.
156. Canaud B, Assounga A, Kerr P, Aznar R, Mion C. Failure of a daily haemofiltration programme using a highly permeable membrane to return beta 2-microglobulin concentrations to normal in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 924-930.
157. Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nubé MJ, Ter Wee PM, Lèvesque R, Bots ML; CONTRAST investigators. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 80-86.
158. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26: 267-285.
159. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 798-804.
160. Tan SY, Irish A, Winearls CG, Brown EA, Gower PE, Clutterbuck EJ, Madhoo S, Lavender JP, Pepys MB, Hawkins PN. Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. *Kidney Int*. 1996; 50: 282-289.
161. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M. Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 59: 191-194.
162. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006; 55: 1463-1469.
163. Möllsten AV, Dahlquist GG, Stattin EL, Rudberg S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24: 805-810.
164. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106: 2747-2757.
165. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 1-91.
166. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
167. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 627-632.

168. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 954-961.
169. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 660-666.
170. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ.* 1992; 304: 216-220.
171. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-239.
172. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1986-1992.
173. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2: 1892.
174. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330: 877-884.
175. Wright JD, Wang CY, Kennedy-Stephenson J, Ervin RB. Dietary intake of ten key nutrients for public health, United States: 1999-2000. *Adv Data.* 2003; 334: 1-4.
176. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1293-1299.
177. Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104: 1287-1291.
178. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppia M, Rayfield EJ. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 15596-15601.
179. Uribarri J, Peppia M, Cai W, Goldberg T, Lu M, He C, Vlassara H. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 728-731.
180. Williams ME, Tuttle KR. The next generation of diabetic nephropathy therapies: an update. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005; 12: 212-222.
181. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2686-2690.
182. Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, Degenhardt TP, Schotzinger RJ, McGill JB. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol.* 2007; 27: 605-614.
183. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1954-1961.

184. Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, Jürgens C, Bruck H, Ritz E, Philipp T, Mitchell A; SPP301 (Avosentan) Endothelin Antagonist Evaluation in Diabetic Nephropathy Study Investigators. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 655-664.
185. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes.* 2003; 52: 1036-1040.
186. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999; 353: 617-622.
187. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2007; 298: 2028-2037.
188. Gaede P, Hansen HP, Parving HH, Pedersen O. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 539-542.
189. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, Pedersen O. Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2001; 18: 756-760.
190. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 580-591.
191. Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC. Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 76-81.
192. Young BA, Pugh JA, Maynard C, Reiber G. Diabetes and renal disease in veterans. *Diabetes Care.* 2004; 27: 45-49.
193. Gitter J, Langefeld CD, Rich SS, Pedley CF, Bowden DW, Freedman BI. Prevalence of nephropathy in black patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2002; 22: 35-41.
194. Imperatore G, Knowler WC, Nelson RG, Hanson RL. Genetics of diabetic nephropathy in the Pima Indians. *Curr Diab Rep.* 2001; 1: 275-281.
195. Bowden DW, Colicigno CJ, Langefeld CD, Sale MM, Williams A, Anderson PJ, Rich SS, Freedman BI. A genome scan for diabetic nephropathy in African Americans. *Kidney Int.* 2004; 66: 1517-1526.
196. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA.* 2002; 287: 2519-2527.
197. Krop JS, Coresh J, Chambless LE, Shahar E, Watson RL, Szklo M, Brancati FL. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1777-1783.
198. Wanjohi FW, Otieno FC, Ogola EN, Amayo EO. Nephropathy in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus in black Africans. *East Afr Med J.* 2002; 79: 399-404.
199. Motala AA, Pirie FJ, Gouws E, Amod A, Omar MA. Microvascular complications in South African patients with long-duration diabetes mellitus. *S Afr Med J.* 2001; 91: 987-992.
200. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the

- American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32: 187-192.
201. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000; 355: 253-259.
 202. Simmons D, Schaumkel J, Cecil A, Scott DJ, Kenealy T. High impact of nephropathy on five-year mortality rates among patients with Type 2 diabetes mellitus from a multi-ethnic population in New Zealand. *Diabet Med*. 1999; 16: 926-931.
 203. Wu AY, Kong NC, de Leon FA, Pan CY, Tai TY, Yeung VT, Yoo SJ, Rouillon A, Weir MR. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia*. 2005; 48: 17-26.
 204. Park JY, Kim HK, Chung YE, Kim SW, Hong SK, Lee KU. Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 530-534.
 205. Koppiker N, Feehally J, Raymond N, Abrams KR, Burden AC. Rate of decline in renal function in Indo-Asians and Whites with diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 1998; 15: 60-65.
 206. Earle KK, Porter KA, Ostberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 286-290.
 207. Chandie Shaw PK, Vandenbroucke JP, Tjandra YI, Rosendaal FR, Rosman JB, Geerlings W, de Charro FT, van Es LA. Increased end-stage diabetic nephropathy in Indo-Asian immigrants living in the Netherlands. *Diabetologia*. 2002; 45: 337-341.
 208. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002; 288: 1728-1732.
 209. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002; 51: 3353-3361.
 210. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA*. 2006; 296: 421-426.
 211. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol*. 2002; 29: 118-122.
 212. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, Bennett A, McGonagle D, Emery P. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 946-954.
 213. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol*. 2004; 31: 531-538.
 214. Kruihof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3898-3909.

215. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1981-1991.
216. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1973-1980.
217. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, Alten R, Keitel W, Groh A, Uksila J, Eggens U, Granfors K, Braun J. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1386-1396.
218. Senel S, Kisacik B, Ugan Y, Kasifoglu T, Tunc E, Cobankara V. The efficacy and safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy on hemodialysis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30: 1369-1372.
219. Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol.* 2005; 57: 1407-1413.
220. Don BR, Kim K, Li J, Dwyer T, Alexander F, Kaysen GA. The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2010; 73: 431-438.
221. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M, Portales RG, González-Mari MV, Laffón A, García-Vicuña R. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med.* 2005; 118: 552-556.
222. Cassano N, Vena GA. Etanercept treatment in a hemodialysis patient with severe cyclosporine-resistant psoriasis and hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 980-981.
223. Sarkar RN, Phaujdar S, De D, Bhattacharyya K. Assessment of efficacy of pamidronate in undifferentiated spondyloarthropathy (uSpA): a placebo control trial in a tertiary level center. *Rheumatol Int.* 2011.
224. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17: 395-399.
225. Zeidler, H, Brandt, J, Schnarr, S: Undifferentiated spondyloarthritis. In: *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies – a companion to rheumatology*, Third edition, Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (Eds), Mosby, Philadelphia 2006; 75.
226. Fan, PT, Yu, DT. Reiter's syndrome. In: *Textbook of Rheumatology*, 4th ed, Kelly, WN, Harris, ED Jr, Ruddy, S, Sledge, CB (Eds), Saunders, Philadelphia 1993; 961.
227. Panush RS, Paraschiv D, Dorff RE. The tainted legacy of Hans Reiter. *Semin Arthritis Rheum.* 2003; 32: 231-236.
228. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1218-1227.
229. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):473-86.

230. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep.* 2006; 8 :338-341.
231. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1989; 16: 792-796.
232. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E. Gut inflammation and spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002; 4 :525-532.
233. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 1483-1491.
234. Brown MA. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis. *Intern Med J.* 2007; 37: 739-740.
235. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1520-1527.
236. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Bennett AN, Green MJ, Emery P. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1721-1727.
237. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, Emery P, Marzo-Ortega H. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3413-3418.
238. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2001; 20: 201-206.
239. Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK, Malaviya AN. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatol Int.* 2001; 20: 221-224.
240. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 777-783.
241. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990; 57: 85-89.
242. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333: 166-174.
243. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W, Radienahamed P. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83: 1223-1232.
244. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, Baldaia J, Rodrigues I, Santos C, Ribeiro S, Hoenger RM, Duggal A, Malluche HH; Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 405-412.

245. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, Ivanovski N, Sikole A, Dams G, Couttenye MM, De Broe ME, D'Haese PC. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1159-1166.
246. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 663-679.
247. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int.* 1994; 46: 605-612.
248. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 1035-1038.
249. Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L, Lu Y, Finch J, Brown AJ, Morrissey J, Slatopolsky E. p21(WAF1) and transforming growth factor- α mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int.* 2001; 59: 855-865.
250. Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Slatopolsky E, Dusso AS. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney Int.* 2001; 60: 2109-2117.
251. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest.* 1993; 92: 1436-1443.
252. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int.* 1996; 50: 34-39.
253. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288: 253-264.
254. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 2005; 63: 119-126.
255. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2534-2540.
256. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3: 1947-1953.
257. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1786-1793.
258. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, Campistol JM, Torres A, Rodriguez M. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 1845-1852.
259. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int.* 1992; 41: 161-165.
260. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)₂D. *Kidney Int.* 1985; 27: 565-573.

261. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, Maeda S, Kitazawa R. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000; 58: 1980-1986.
262. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín-Malo A, Bravo J, Ramos B, Aguilera-Tejero E, Rodríguez M, Almadén Y. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2190-2197.
263. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int.* 1999; 55: 1284-1292.
264. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16: 329-335.
265. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1637-1647.
266. Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New aspect of renal phosphate reabsorption: the type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol.* 2007; 27: 503-515.
267. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem.* 2003; 278: 2206-2211.
268. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collierone G, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2205-2215.
269. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, Miura M, Miyauchi A, Kobayashi K, Miki T, Shoji T, Ishimura E, Nishizawa Y. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1943-1946.
270. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003; 64: 2272-2279.
271. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117: 4003-4008.
272. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006; 444: 770-774.
273. Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int.* 1991; 40: 1063-1068.
274. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int.* 2000; 58: 753-761.
275. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 2005; 63: 119-126.
276. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2534-2540.

277. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3: 1947-1953.
278. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1786-1793.
279. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 423-436.
280. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 423-436.
281. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1591-1595.
282. Pilkey RM, Morton AR, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Su Y, Miller LM, Koschinsky ML, Booth SL. Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 432-439.
283. Kohlmeier M, Saupé J, Shearer MJ, Schaefer K, Asmus G. Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int.* 1997; 51: 1218-1221.
284. González EA, Lund RJ, Martin KJ, McCartney JE, Tondravi MM, Sampath TK, Hruska KA. Treatment of a murine model of high-turnover renal osteodystrophy by exogenous BMP-7. *Kidney Int.* 2002; 61: 1322-1331.
285. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008; 35: 305-309.
286. Acar M, Cora T, Tunc R, Acar H. HLA-B27 subtypes in Turkish patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Rheumatol Int.* 2011 Sep 17.
287. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008; 35: 1354-1358.
288. Carter N, Williamson L, Kennedy LG, Brown MA, Wordsworth BP. Susceptibility to ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 445.
289. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2006; 73: 355-62.
290. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1823-1828.
291. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* 2010; 233: 162-180.
292. Piazza A, Menozzi P, Cavalli-Sforza LL. The HLA-A,B gene frequencies in the world: migration or selection? *Hum Immunol.* 1980; 1: 297-304.
293. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2478-2481.
294. Mathieu A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. HLA-B27 and ankylosing spondylitis geographic distribution versus malaria endemic: casual or causal liaison? *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 138-140.

295. Mathieu A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. HLA-B27 and ankylosing spondylitis geographic distribution as the result of a genetic selection induced by malaria endemic? A review supporting the hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 398-403.
296. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum.* 1999; 28: 368-391.
297. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2009; 8: 420-425.

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı



1993

Başkent Üniversitesi

**Tıp ve Sağlık Bilimleri
Araştırma Kurulu**

Dr. Zeynep Kayhan
Dr. Hakan Özkardeş
Dr. A. Eftal Yücel
Dr. Feride Şahin
Dr. Handan Özdemir
Dr. Şule Bulut
Dr. Meriç Çolak

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
16. Sokak No. 11
Bahçelievler, 06490
Ankara

Tel : 0312 212 90 65
Faks : 0312 221 37 59

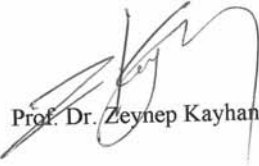
arastirma@baskent.edu.tr

Sayı:B.30.2.BŞK.0.05.05.05/050.01.08.01-513
Konu: Proje onayı

28/06/2011

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına,

Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan Dr. Uğur Özdemir tarafından yürütülecek olan KA11/118 nolu “Son dönem kronik böbrek yetersizliği olan ve renal replasman tedavisi alan (hemodiyaliz) hastalarda spondiloartropati sıklığı” başlıklı araştırma projesi bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüş olup, projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.


Prof. Dr. Zeynep Kayhan

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde “Gereç ve Yöntem” bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

LD

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde arastirma@baskent.edu.tr e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Liliyer Demirağ).

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

KARAR TARİHİ	KARAR SAYISI	PROJE NO
13/05/2011	11/92	KA11/118

İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. Uğur Özdemir tarafından yürütülecek olan KA11/118 no'lu ve "Son dönem kronik böbrek yetersizliği olan ve renal replasman tedavisi alan (hemodiyaliz) hastalarda spondiloartropati sıklığı" başlıklı araştırma projesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

- Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL
- Doç. Dr. Remzi ERDEM
- Prof. Dr. Banu BİLEZİKÇİ
- Prof. Dr. Kudret GÜVEN *Katılmadı (Rahatsız)*
- Prof. Dr. Mete ÜNGÖR
- Doç. Dr. Bülent ÖZTÜRK
- Doç. Dr. Derya ALDEMİR
- Doç. Dr. Erhan BÜKEN *Katılmadı (Tasarruflar)*
- Doç. Dr. Meriç ÇOLAK
- Doç. Dr. Murat DERBENT
- Doç. Dr. Zerrin YILMAZ ÇELİK
- Ecz. Münire TURAN *Katılmadı.*

ASLI GİBİDİR



9.2. Aydınlatılmış Onay Formu

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığımız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Son dönem kronik böbrek yetersizliği olan ve renal replasman tedavisi alan hastalarda spondiloartropati sıklığı.

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 190'dır.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1yıl'dır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Son dönem böbrek yetersizliği olan ve hemodiyalize giren hastalarda omurganın iltihaplı eklem romatizması sıklığının araştırılması.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

(Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar)

- Son dönem böbrek yetersizliği tanısı ile izleniyor olmak.
- Hemodiyaliz programında olmak.
- Son dönem böbrek yetersizliği tanısı almadan önce omurganın iltihaplı eklem romatizması ile ilişkili semptomların olmaması.
- Son dönem böbrek yetersizliği tanısı almadan önce iltihaplı eklem romatizması tanısı almamış olmak.
- Gebelik durumu olan yada gebelik şüphesi olan hastalar araştırmaya dahil edilmeyecektir.

- Kanser tanısı olan hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

- Ciddi enfeksiyon durumu (karın zarı iltahabı, katater enfeksiyonu, zature, idrar yolu enfeksiyonu gibi) olan hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

(Bu araştırmada size uygulanacak tedaviler / girişimler / tetkikler / işlemler vb.)

Sizin son dönem böbrek yetersizliğiniz mevcut ve hemodiyalize girmektesiniz. Biz sizde omurganın iltihaplı eklem romatizmasını araştıracağız. Omurganın iltihaplı eklem romatizması araştırmak için size sistem sorgusu yapılacak ve sorular yönlendirilecektir. Fiziki muayeneniz yapılacak ve kan tahlilleriniz alınacaktır. Eğer sistem sorgunuz, fizik muayeneniz ve alınan kan tahlilleri sonucunda omurganın iltihaplı eklem romatizmasını düşündürecek bulgular elde edersek, size kalça ve ayak grafileri ve gerekli olur ise kalça eklemine manyetik rezonans ya da bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi yapılacaktır.

7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI

(örneğin, uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kaldığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma vb.)

- Katılımcıların araştırma süresince mevcut medikal tedavilerini almalarında bir sakınca bulunmamaktadır.

-Gebelik

(Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yenidoğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunsuzluklar; gerekiyorsa gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu araştırma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri koyu renkte yazılmalıdır, erkek gönüllüler için de gerekiyorsa kendisinin ve partnerinin korunması konusunda uyarı yapılmalıdır.)

Bu araştırmada direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi kullanılacaktır ve X ışınına maruziyet olmaktadır, bu nedenle gebelik şüphesi olan yada gebelik durumu olan hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

-Araştırma Sürecinde Birlikte Kullanılmasının Sakıncalı Olduğu Bilinen İlaçlar / Besinler

Araştırma süresince kullanılması sakıncalı olduğu düşünülen ilaç yada besin bulunmamaktadır.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

(örneğin, araştırmadan tıbbi olarak kişisel bir yarar sağlamanın söz konusu olmayabileceği, ancak bu araştırmadan elde edilen sonuçların başka insanların yararına kullanılabileceği, araştırmanın yalnızca bilimsel araştırma amaçlı olduğu ve gönüllünün doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

- Kronik böbrek yetersizliği olan ve hemodiyalize giren hastalarda omurganın iltihaplı eklem romatizması sıklığının tespiti.

- Kronik böbrek yetersizliği ile ilişkili omurganın iltihaplı eklem romatizması tanısı konulan hastalarda tedaviye başlanarak hastalığın kontrol altına alınmaya çalışılması.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

(Örneğin, kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması sayılabilir. Kullanılacak ilaçlara/girişimlere/uygulamalara bağlı aşırı duyarlılık ve öngörülebilir veya beklenmeyen yan etkiler vb. belirtilmelidir)

-Bu araştırma ile ilgili tetkik edilmesi planlanan bilgisayarlı tomografi ve MR tetkiki sırasında düşük olasılıkla yan etkiler olabilmektedir. MANYETİK REZONANS (MR) TETKİKİ İÇİN HASTA BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU ile BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TETKİKİ HASTA BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU içerisinde tetkikler ile ilgili detaylı bilgi bulunmaktadır ve tomografi yada MR öncesinde bu rıza formlarını imzalamanız gerekmektedir.

Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:
Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim
Dalı Dr.Uğur ÖZDEMİR İş Telefonu: 0312 2126868 dahili numara:1029
Cep: 0538 3731764

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'dir.

14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

(tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Size konan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size uygulanmayacak olan (varsa) diğer tedaviler ya da işlemler ve onlara ait yararlar ve olası riskler aşağıda belirtilmektedir.

<u>İlaç/Uygulama</u>	<u>Olası Yararlar</u>	<u>Olası Yan Etkiler</u>
.....
.....
.....
.....

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Uğur Özdemir tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Hemodiyaliz ünitesinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.
Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ	Uğur ÖZDEMİR – Asistan Doktor	
ADRES	Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	
TELEFON	03122126868	
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		