

T1249

I.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD

İzmir
1999

ANKİLOZAN SPONDİLİTTE KEMİK METABOLİZMASININ
BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİLERİ

T1249/1-1

-Uzmanlık Tezi-

Dr. Sibel ÖZDOĞAN

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir.”

Antalya, 1999

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimime önemli katkıları nedeniyle saygıdeğer hocalarım *Prof. Dr. Aker AKYOKUŐ*'a, *Prof. Dr. Mehmet İ ARMAN* ve *Doç. Dr. Bülent BÜTÜN*'e teşekkür ederim. Yalnızca tez çalışmamda değil, tüm klinik çalışmalarımnda, yol göstericiliğini ve yardımlarını her zaman minnetle anacağım değerli tez hocam *Prof. Dr. Tiraje TUNCER*'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca değerli yardımlarından dolayı *Doç. Dr. Gültekin YUCEL* ve onun nezdinde klinik biokimya laboratuvar çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Tezimin yazılıımında yardımcı olan değerli arkadaşıım *Dr. Fatma İMAMOğLU*'na, aynı ortamı ve sorunları paylaştığım ve birlikte çalışmaktan onurlandığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, klinik fizyoterapistlerine de teşekkür ederim.

Dr. Sibel ÖZDOğAN

İÇİNDEKİLER

1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2-26
1.1. Ankilozan Spondilit	2-14
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Prevalans	2
2.1.3 Etyoloji ve patogenezi	2
2.1.4 Patoloji	3-7
2.1.4.a Sinovyal eklem	3
2.1.4.b Kartilajinöz eklem	5
2.1.4.c Entezis	7
2.1.4.d İskelet dışı lezyonlar	7
2.1.5 Klinik	8-10
2.1.5.a İskelet tutulumu	8-10
2.1.5.b İskelet dışı tutulum	10
2.1.6 Laboratuvar	11
2.1.7 Radyoloji	11-12
2.1.8 Tanı	12-13
2.1.9 Ayırıcı tanı	13
2.1.10 Tedavi	14
2.2. Kemigin yeniden şekillenmesi	15-21
2.3. Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri	22-26
2.3.1. Formasyon belirleyicileri	23-24
2.3.2. Rezorpsiyon belirleyicileri	24-25
2.3.3. Araştırılması gereken diğer parametreler	25-26
3. Hastalar ve yöntem	27-28
4. Bulgular	29-39
5. Tartışma	40-47
6. Sonuç	48-49
7. Özet	50
7. Referanslar	51-58

1.GİRİŞ VE AMAC

Özellikle genç erişkin popülasyonda gözlenen sakatlıkların nedenleri arasında enflamatuvar hastalıklar ve diğer kas iskelet sistemi bozuklukları büyük önem taşırlar. Genellikle kronik enflamasyonla seyreden bu hastalıklarda kemik kitlesi kayıpları ve bu kayıpların sonucunda ortaya çıkabilen fraktür ve beraberinde getireceği ek komplikasyonlar istenmeyen, ancak görülebilen tablolardır. Bu nedenle meydana gelen sakatlık ve uzantısında fiziksel ve psikososyal sorunlar ve işgücü kaybının özellikle genç bireyleri kapsamayı tabloya olan duyarlılığı arttırmaktadır. Sosyal yaşamı sınırlayıcı her hastalığın bireyin yaşam standardını etkileyeceği ve çevresinde yer alan kişilerin de bu tablodan olumsuz etkileneceği düşünüldüğünde, karşı karşıya kalınan durumun ne kadar ciddi olduğu görülebilir.

Ankilozan Spondilit özellikle aksiyal iskeleti, göğüs kafesini ve kök eklemlerini tutan, etiyopatogenezi aydınlatılamamış, sakatlık ve işgücü kaybına neden olabilen kronik progressif, enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık süresince ortaya çıkan tablolardan biri de hastalığın ileri dönemlerinde görülen, bazı çalışmalarda ise erken dönemlerde de görülebileceği bildirilen kemik kitlesi kaybıdır. Özellikle vertebral kemik kaybının ağrıya yol açması ve fraktürlere bağlı spinal kord yaralanması gibi ciddi klinik tablolara neden olabilmesi ile önem kazanmaktadır.

Ankilozan Spondilit'te görülen kemik kaybının etiyolojisi aydınlatılamamıştır ve etiyopatogenezi hakkında kesinliği henüz kanıtlanmamış değişik tartışmalar vardır. Bununla ilgili olarak yapılan klinik ve biyokimyasal çalışmalar da sonuçları itibariyle henüz tartışma düzeyindedir. Bu bağlamda osteoporozun enflamasyonun kemik metabolizmasını etkilemesi sonucu olarak mı, yoksa hastalık sürecinde gerçekleşen immobilizasyon nedeni ile mi ortaya çıktığı konusunda kesin bir görüş bildiri mi mümkün olamamıştır. Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda elde edilen sonuçlarda kemik kaybı ile birlikte görülen kalsifikasyonların nedenine değinilmediği gibi, bu çalışmalardaki bulgular yeni kemik oluşumlarını destekler gibi gözükmemektedir.

Özellikle hastalığın ileri dönemlerinde görülebilen hareket kısıtlılığı ve sakatlıklar nedeniyle ortaya çıkan kötü yaşam kalitesini iyileştirebilmek için daha radikal tedavi uygulamalarının gerçekleştirilmesi, tablonun gerekçelerini açıklayabilmek ile mümkün olabilecektir. Bu amaçla, bu çalışmada, birlikte görülmesi zıt gibi görünen kemik dışı dokularda kemik formasyonu ve kalsifikasyonu ile kemik kitlesi kaybının bir arada bulunduğu bir hastalık olan Ankilozan Spondilit'teki kemik metabolizmasının biyokimyasal görünümünün ne olduğunun ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisinin ortaya konması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.1.1. Tanım

Ankilozan spondilit (AS), özellikle omurga, toraks ve sakroiliak eklemleri tutan, omuz ve kalça eklemlerini, nadiren periferik eklemler ve iç organları da etkileyebilen, omurga hareketlerinde kısıtlılığa yol açan, kronik, progressif, enflamatuvar ve seronegatif romatizmal bir hastalıktır.^{1,4,49,102} Pierre-Marie-Strumpel, Bechterew, Spondilartritis Ankilopoeitika, Spondilitis Rhizomelika, Spondilitis Atrofika Ligamentosa, Romatoid Spondilit, Romatizmal Pelvi-Spondilit isimleriyle de bilinir.^{2,4}

2.1.2. Prevalans

Adölesan çağı ile 35 yaş arasında başlar, 40 yaşın üzerinde başlaması nadirdir.^{1,4,49} Erkek-kadın oranı farklı kaynaklarda 5/1-9/1 olarak verilmiştir.^{39,40,105} AS, HLA B27 doku antijeni ile kuvvetli bir birliktelik gösterir.^{1,2,4,102} Ancak HLA B27 negatif olan AS'li Amerikalı zencilerde, B7 birlikteliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Hastaların %90-95'inde HLA B27 antijeni pozitif iken, bu antijeni taşıyan bireylerde hastalık gelişme riski %2'den daha azdır. Hastalık riski, HLA B27 pozitif AS'li hastaların akrabaları arasında, %10-30 oranına yükselmektedir.^{4,40,55,102} Ülkemizde hastalık prevalansı % 0.14 olarak bildirilmiştir.⁴⁰

2.1.3. Etiyoloji ve patogenezi

Ankilozan Spondilitteki enflamasyonun nedeni bilinmemektedir.^{50,61,102} HLA B27 antijeni taşıyan sağlıklı bireylerle, AS'li hastaların gen yapıları incelendiğinde α_1 α_2 α_3 domainlerinin farklı olmadığı gözlemlenmiştir.¹⁴ Sakroiliak eklem biopsilerinde T hüresi ve makrofaj infiltrasyonu ile birlikte, tümör nekrotizan faktör (TNF- α), transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi sitokinlerin düzeylerinin yükseldiğinin gösterilmesi genetik ve çevresel faktörlerin immün sistemi aktif hale getirerek hastalığı tetiklediğini düşündürmektedir.^{1,58}

Klinik ve deneysel çalışmalarda Klebsiella Pnömonia'nın hastaların barsağında kolonize olması, bakteriyel ajanların rolü olduğunu akla getirmektedir.^{24,50,55,58,61} AS'li hastalarda gizli barsak enflamasyonlarının yüksek oranda gözlenmesi ve sulfasalazine iyi yanıt vermesi enterik patojenin rolünü desteklemektedir.¹⁷

Klebsiella ile HLA-2705 subtipinin 6 aminoasit dizilişinin aynı olması patogenezi moleküler benzerliğin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^{24,58} AS'li hastaların

%12'sinde Klebsiella pnömonia ve E.Coli'ye karşı oluşan IgA antikor düzeyleri yüksek bulunmuştur.^{24,50,58}

2. 1. 4 Patoloji

AS sinovyal ve kartilajinöz eklemleri tuttuğu gibi tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerlerini de etkiler(Tablo 1) İlk değişiklikler, klasik olarak sakroiliak eklem, torakolomber ve lumbosakral eklemlerde gözlenir.^{81,84}

Sakroiliak eklem tek başına tutulumu nadir olarak, kadın hastalarda bildirilmiştir. Başlıca omurga anormallikleri, diskovertebral birleşke, apofizer eklemler, costovertebral eklemler, posterior ligamentöz tutunma yeri ve atlantoaksial eklemlerde gözlenir Periferik eklemler daha çok hastalık kronikleştiğinde tutulur.^{81,84}

Tablo 1. AS'te patolojinin başlıca görüldüğü yapılar ve özellikleri

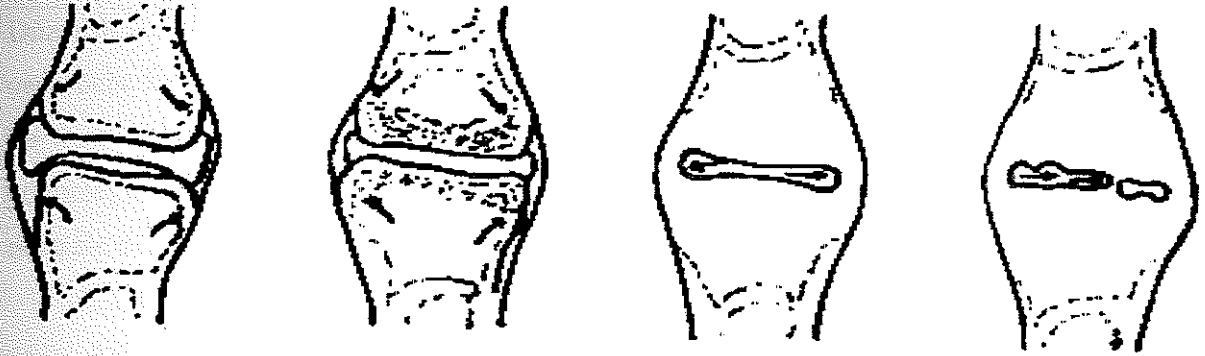
Sinovyal eklemler	Apofizer eklemler Sakroiliak eklem
Kartilajinöz eklemler	Diskovertebral birleşke *sindesmofit *osteit *diskovertebral erozyon ve destrüksiyonlar: TipI,II,III *disk kalsifikasyonu Simfisiz pubis ve manibriosternal eklemler
Enthesis	

2.1.4.a.Sinovyal eklem bulguları:

Diartrodial eklemlerin sinovial membranlarındaki değişiklikler romatoid artrittekine benzer. Sinovial dokuda villöz proliferasyon ve yüzey sinoviyositlerinde hiperplazi görülür Lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu mevcuttur Fakat, nodüler lenfoid agregatların formasyonu romatoid artritden daha az sıklıktadır.^{81,84} Sinovial doku, artiküler kartilaj yüzeyinde pannus tabakasına proliferer olur ve kartilajdan subkondral kemiğe kadar yayılabilir Hastalığın ileri dönemlerinde pannus, artiküler kartilajı harabeder ve eklem yüzeyi fibröz doku ve kemik ile ankiloz olur Ancak pannus formasyonu romatoid artritteki kadar şiddetli değildir.⁸¹

Periferden başlayan ankilozu, eklemin kalan kısmının kısmen ya da tamamen endokondral kemikleşmesi takip eder. Bu ossifikasyon inflamatuvar entesopati nedeniyle enflamasyonun başlangıcında tutulabilen ligamen ve meniskal yapılara da yayılabilir (Şekil 1) ^{81,90}

Şekil 1. Diartrodial eklemlerde progressif ossifikasyon



Ligamentöz yapışma yerlerindeki başlangıç enflamasyonu (a)kemik erezyonları yapar,(b)kapsüler ossifikasyon periferik kemik ankilozuna neden olur,(c)santral artiküler kartilaj endokondral ossifikasyon ile yer değiştirir,(d)intra artiküler kemik ankilozu

Aksial iskeletin küçük eklemlerinde eklem kapsülü doğrudan kemikleşebilir. AS'nin önemli patolojik ve radyolojik özelliğini oluşturan ve neyin stimüle ettiği bilinmeyen bu sürece, subkondral kemik sklerozu ve düzensiz ve keçi sakalı görümlü periartiküler kemik yüzeyine neden olan periostit de ilave olur. Belirgin periartiküler osteoporoz RA'teki gibi yaygın değildir. Ancak subkondral skleroz tipiktir. Periostal proliferasyon komşu kemiklerin metafiz ve diafizine yayılabilir. Kemik erozyonları romatoid artritden daha küçük ve daha lokalizedir. ^{81,84}

Apofizer ve sakroiliak eklemlerin tutulumunun, sırt problemlerine yol açması nedeni ile, özel önemi vardır ⁸⁴

Apofizer eklem:

Diğer sinovial eklemlerde olduğu gibi apofizer eklemlerde de inflamatuvar ve eroziv sinovit ile skleroz gelişebilir ^{81,84}. Bazı durumlarda eklemden eroziv sinovit gelişmez ve kartilaj korunurken, kapsülo-ligamantöz tutunma yerinde entesopati görülebilir ve kapsüler ossifikasyon ankilozu neden olabilir. ⁹⁰

Sakroiliak eklem:

Sakroiliit ankilozan spondilitin en önemli bulgusudur. Başlangıçta tek taraflı iken daha sonra simetrik olur. Simetrik tutulum psöriatik artrit, Reiter hastalığı ve enteropatik artritlerden ayırımı sağlar ⁸¹. Enflamasyon eklemin hem alt 2/3 kısmındaki iliak ve sakral

kartilajında hem de üst kısmın ligamentöz parçasında görülür. İliak kanattaki kartilaj daha ince olduğundan bu kısmın kemik erozyonu daha belirgindir. Enflamatuar dokunun doldurduğu erozyonlar nedeni ile eklem mesafesi genişler. Enflamatuar bölgeye komşu olan kemikte artan osteoblastik aktivite, periartiküler sklerozis ile sonuçlanır. Sklerotik bant geniş kenarlı ve düzensiz sınırlıdır, bu özellikleriyle dejeneratif artritten kolayca ayırt edilir. Düzensiz kemik köprüler eklem boşluğunu çaprazlarlar. Bu kemik füzyonu başlangıçta bir veya daha fazla kartilajınöz adacıktan ibarettir. Daha sonra tüm eklem boşluğunun dolması ile tam ankiloz görülür. Eklem boşluğunun 1/3 üst kısmında, yıldız görünümünde yoğunluğun devam etmesine rağmen, periartiküler skleroz azalır ve kemiğin yoğunluğu normale döner.^{81,90}

2.1.4.b Kartilajınöz eklemler

AS'deki diskovertebral bileşke, manibriosternal eklemler, simfisis pubis gibi eklemlerin tutulma eğilimi, bu hastalığın diğer romatoid hastalıklardan ayırımı sağlar.⁸¹

Diskovertebral bileşke: Sindesmofit, osteit, erozyonlar, disk kalsifikasyonu, osteoporoz ve disk balonlaşmasından oluşan lezyonlar görülür.

Sindesmofit: Anulusun dış lifleri arasındaki hafif ya da orta şiddetteki plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonunu fibrin birikimi takip eder. Vertebra kenarları ile intervertebral disk bileşkelerinde kondrosit kümeleri oluşur. Daha sonra bu yapı kemik formasyonu ile iyileşerek sindesmofite dönüşür. Bu sindesmofitler, progressif büyüme uyarısı ile iki vertebra gövdesini birbirine bağlarlar. Komşu kemik yüzeyinde ise etrafi sklerotik erozyonlar oluşur.^{81,84,90}

Osteit: Diskovertebral bileşkenin ön yüzünde vertebra gövdesinin üst ve alt köşelerindeki fokal destrüktif alanlara "Romanus" lezyonları denir.^{3,81} AS'nin erken ve önemli bir bulgusudur. Vertebra gövdesinin kemik erozyonu (osteit) vertebra ön yüzünün normal konkavitesinin kaybıyla sonuçlanarak kareleşme meydana gelir. Erozyon iyileşirken reaktif skleroz oluşur. Bu skleroz, komşu osteoporoz nedeni ile belirginleşir.⁸¹ Vertebraadaki kareleşme, Rolleston tarafından, korteksin konkavitesinin ligamentum longitudinale anterior tarafından doldurulması ile açıklanmıştır.³ Diğer yandan Aufdermaur tarafından yapılan otopsi çalışması ile kareleşmenin mekanizması kemiğin yeniden şekillenmesi ile açıklanmıştır. Histolojik olarak destrüksiyon ile akut ve kronik spondilit ve vertebra gövdesinde korteks ve spongios kemiğin yeniden şekillenmesinin eş zamanlı olduğu gözlenmiştir. Böylece kareleşme; osteoid dokunun harabiyeti ve onarımın kombinasyonudur.³

Diskovertebral erozyon ve destrüksiyonlar: Andersen lezyonları olarak da bilinen bu lezyonlar üç sınıfta tiplendirilmiştir ⁸¹(Şekil 2)

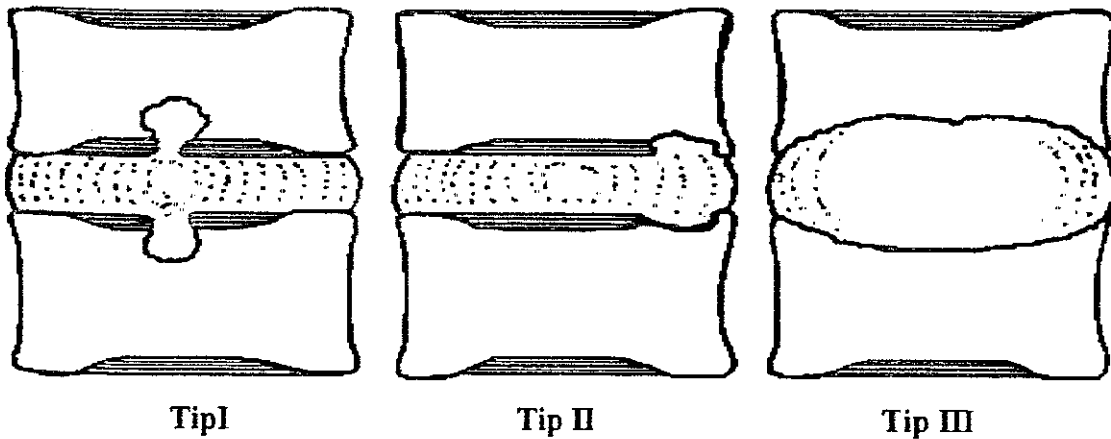
TipI: Santralde yer alan ve kartilajinöz end-plate tarafından örtülen lezyonlardır. Bu lezyonların oluşumu üç ayrı mekanizma ya da hepsinin birlikte rol almasıyla gerçekleşir. Bu mekanizmalar, vertebra osteoporozu, apofizyal eklem değişikliklerine bağlı kuvvet değişiminin yineleyen travmalarla kartilajinöz end-platede infarktlara neden olması ve kemikte zayıflamaya yol açan enflamatuvar değişikliklerdir. Tüm bu mekanizmaların ortak sonucu, diskin vertebra gövdesine yer değiştirmesidir

TipII: Periferik kısımda olan ve kartilajinöz end-plate tarafından örtülmemeyen lezyonlardır. Torasik omurganın arka, lomber omurganın ön ve arka kısmında yer alan lokalize lezyonların patogenezi açık olmamakla birlikte osteoporotik kollaps ya da kartilajinöz nodüller(Schmorl) önemli olabilir. Spondilitik süreçlere bağlı anulusun dış liflerinin enflamasyonu bu lezyonların gelişiminde rol oynayabilir.

TipIII: Hem santral hem de periferi tutan lezyonlar vardır. Bu lezyonlar daima ilerlemiş ankilozda görülür. Genellikle travma öyküsü vardır ve histolojik olarak diskovertebral bileşkenin fraktürünü takiben psödoartroz gelişir. Enflamasyondan ziyade travmaya ikincil olarak hemoraji ve kallus gözlenir

TipIII lezyonlar oldukça nadir olmasına rağmen, tipI ve II lezyonları %1-28 sıklıkta bildirilmiştir.

Şekil 2. Diskovertebral bileşke lezyonları



Disk kalsifikasyonu: Omurganın bir ya da birçok bölgesinde santral veya periferik yerleşimli kalsifik birikimler oluşabilir. Bu depolanmalar genellikle apofizyal eklem ankilozu ve sindesmofit ile birlikte dir.

Osteoporoz ve disk balonlaşması:Uzun süreli hasta olanlarda değişik derecelerde osteoporoz meydana gelir. Bikonkav vertebral defekt diskin konveksitesini arttırarak balonlaşmasına yol açar.

Simfizis Pubis ve manibriosternal eklemler

Eklem her iki tarafında enflamatuvar hücreler ve granülasyon dokusu tarafından kemik iliği mesafesi istila edilir. Bunu takiben subkondral kemik yüzeylerinde destrüksiyonun ortaya çıkması ile birlikte, eklem dokusu fibröz doku ve bir miktar yeni kemik formasyonu ile yer değiştirerek süreç osteosklerozla sonuçlanır.^{81,84}

2.1.4.c. Enthesis

Ligamantöz yapıların kemiğe yapıştığı yerler de başlıca tutulum yerleridir. Plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu sonucunda reaktif kemik oluşumu ligamanın yapıştığı yerin erozyonu ile birlikte yeni bir entezis noktası gelişmesine neden olur. Bu gelişmeler daha çok sakrotüberoz ve sakrospinoz ligamanların yapışma yerleri ile topuklarda, iskiüm ve pubis kollarında, büyük trokanter, supraspinöz ve interspinöz ligamanlarda görülür. Yeni kemik oluşumu, aşınmış kemiklerdeki defektleri doldurmaya ve derindeki sağlam kemik bölümleri ile aşınmış kısımların birleşmesini sağlamaya eğilimlidir. Böylece yeni entezis kanselloz kemiğe komşu, sklerotik, irregüler kemik çıkıntı oluşturur. İyileşmenin son bölümünde etrafındaki skleroz ve kemik yüzeyin düzensizliği azalır.^{81,90}

2.1.4.d İskelet dışı lezyonlar

Hastalığa spesifik lezyonlar kalb, aort ve akciğerlerde saptanmıştır.^{1,4,102} Özgül olmayan lezyonların en sık görüldüğü organ böbreklerdir.⁴

Sağlam dokularda meydana gelen destrüksiyonun fibröz doku ile yer değiştirmesine bağlı olarak aort kapakçıkları kalınlaşır ve aorta kökü genişler.^{6,84}

Akciğerlerde fibroblast ve kronik enflamatuvar hücre içeren yama tarzı doku değişiklikleri, hyalinizasyon alanları içeren yaygın interalveoler fibrozise dönüşür. Görülen en son değişiklikler bronşektazi ve kavitasyondur.^{1,84}

Hipertansif olmayan reno-vasküler hastalık oldukça yaygındır. Amiloidoz veya fibrinoid tip arterioller hyalinozis oluşur. Bununla birlikte immunglobulin ve fibrinojen depolanması ile damar duvarında kopleman birikimi görülür.^{41,84}

2.1.5. KLİNİK

AS'nin klinik bulguları iskelete ait ve iskelet dışı bulgular olmak üzere ayrılabilir (Tablo 2).⁴

Tablo 2. AS' te iskelet ve iskelet dışı tutulum.

İSKELETE AİT	Sakroiliit ve spondilit gibi axial artritler, Kök eklem artritleri, Periferik artritler, Diğerleri:Entesopati, osteoporoz, Vertebral kırıklar, spondilodiskitis, Psödoartrozlar
İSKELET DIŞI	Akut anterior üveit, Kardiovasküler tutulum, Pulmoner tutulum, Cauda equina sendromu, Barsak mukoza lezyonları, Amiloidozis

2.1.5.a. İskelet tutulumu

Kronik bel ağrısı ve tutukluk AS'nin tipik ilk semptomlarıdır. Başlangıç sinsidir ve hastalar sıklıkla semptomların ne zaman başladığını hatırlayamaz ve etkilenen bölgeleri lokalize edemezler. Başlangıçta tek taraflı ve intermitant olan ağrı, birkaç ay sonra bilateral ve inatçı hal alır. Hastalar ağrıyla ilk olarak kalça üzerinde tarif ederler. Arasına uyluk arkasına yayılır. Bu semptomlar yanlışlıkla siyatikalji ya da kalça ağrısı olarak tanımlanabilir.

1,4,49

AS'deki enflamatuar sırt ağrısının bazı özel bulguları olup, bunlar enflamatuar olmayan ağrılardan ayırmaya yardımcı olur

*Eğer hastada sırt ağrısı 40 yaşından önce başlamışsa,

*Başlangıç sinsisi ise,

*En az 3 aydır sebat ediyorsa,

*Sabah sertliği ile birlikte ise,

*Gece ağrısı varsa,

*Egzersiz ile düzeliyorsa

enflamatuar sırt ağrısının varlığından şüphelenilmelidir. 1,49 10 2

Anoreksi, kırgınlık, kilo kaybı, hafif ateş gibi konstitüsyonel semptomlar hastalığın erken dönemlerinde gözlenir Bazı hastalar kısa süreli kas ağrısı ya da muskulotendinöz hassas noktalardan ve kemik hassasiyetinden yakınırılar Hassasiyet başlıca; kostosternal, spinöz çıkıntılar, iliak krest, trokanter majör, tibial tüberkül ya da topuktur Torasik omurganın tutulumu ve kostosternal, manubriosternal eklemlerin entezisi göğüs ağrısına neden olur. Ağrı öksürmekle, aksırmakla şiddetlenir Göğüs ağrısı atipik anjina ya da perikarditi taklit edebilir Hastalar nefes almakla göğüslerinin tam olarak genişlemediğini ifade ederler Hastaların bir kısmında epizodik boyun tutukluğu (tortikolis) meydana gelir.⁴⁹

Sakroiliak eklem hassasiyeti ve omurganın tüm düzlemlerdeki kısıtlılığı ilk muayene bulguları olabilir.^{4,49}

Sakroiliak eklem üzerine direkt bası, her zaman olmamakla birlikte, sıklıkla ağrıya neden olur. Anterior superior iliak çıkıntılarının üzerine basmakla ya da iki iliak kemiğe baskı uygulayarak birbirine doğru sıkıştırılmakla da ağrı oluşabilir. Enflame sakroiliak eklemden, kalçanın maksimal fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyonu ile de ağrı oluşur. Bu manevralardan iki yada daha fazlası ile sakroiliak eklem bölgesinde ağrı oluşursa sakroiliitin varlığı ihtimali oldukça yüksektir. Sakroiliak ligamenler eklem hareketini sınırlandıracak kadar güçlü olan bazı hastalarda ve kemik veya fibröz ankilozu olanlarda bu manevralar pozitif sonuç vermeyebilir.⁴⁹

Lomber omurganın fleksiyon kısıtlılığı muayenesinde Schober testi oldukça kullanışlıdır. Spinal açıklık 14 cm ve altında ise lomber omurganın mobilitesi azalmıştır.^{1,4,49,102} Omurgadaki kısıtlılık ve ağrı başlangıçta paravertebral kas spazmı nedeniyle olur. Bu nedenle AS'de erken dönemlerde NSAİD kullanımı ve fizik tedavi ile spinal ağrı ve mobilite düzelebilir.⁴⁹ Lomber omurganın düzleşmesi ve torakal kifozdan dolayı hastalık ilerledikten yıllar sonra normal postür kaybolur. Oksiput-duvar mesafesi artmıştır. Servikal omurganın tutulumu boyun hareketlerini sınırlar.

Cinsiyet ve yaşa bağlı olmakla birlikte, göğsün normal ekspansiyonu 5 cm ve daha üzerindedir. Kostovertebral ve kostotransvers eklem tutulumu nedeniyle göğüs duvarı ekspansiyonu yeterli düzeyde değildir ve AS'li hastaların çoğu diafragmalarını kullanarak karın solunumu yaparlar.^{1,49,102} Sinsi başlangıçlı kronik bel ağrısı olan bireylerde amfizem ya da skolyoz gibi göğüs ekspansiyonunu bozan bir neden yoksa ekspansiyonun sınırlı olması AS lehinedir.^{49,55}

Kök eklemleri, hastalığın herhangi bir evresinde, 1/3 oranında ve nadiren ilk olarak tutulabilir. Kalça ve omuz tutulumu bu eklemlerde hareketi sınırlar ve sakatlığa yol açar. Kalça tutulumu, daha çok juvenil başlangıçta olup hareketin kısıtlanması, kas atrofisi ve

fleksiyon kontraktürü ile sonuçlanır. Hastalar düzgün postürü sağlamak için dizlerini bir miktar fleksiyona getirirler.

Tipik deformiteler hastalığın başlangıcından yaklaşık on yıl kadar sonra meydana gelir. Fleksiyon postürü nedeniyle bazı hastalar yürürken karşıya bakmakta güçlük çekerler ve görüş alanları sınırlıdır. Hastaların omurgaları rijid olduğundan, ani pozisyon değişikliği sırasında denge sağlamada sorunla karşılaşabilirler. Bu son basamakta omurgada enflamasyon azaldığından ağrı ve sabah tutukluğu azalır. Fakat yine de değişik derecede enflamatuvar ağrı mevcuttur.⁴⁹

Tamamen ankiloze olmuş servikal omurganın rijit olması, minör travma ile dislokasyon ve fraktürlerle karşılaşmaya neden olur. Bu durum ani ölümlere yol açabilir. Atlantoaksial eklemden spontan subluksasyon ve dislokasyon spinal kord yaralanmasına neden olur.^{49,81}

2.1.5.b İskelet dışı tutulum

Oküler: AS'li hastaların yaklaşık %25'inde hastalıkları boyunca akut anterior üveit ya da iritis atakları görülür.⁸⁵ Akut anterior üveit HLA-B27 ile birlikteliği siktir.^{25,49,85}

Kardiovasküler: Kardiovasküler tutulum nadirdir. Hastaların yaklaşık %5'inde aort regürjitasyonu, assenden aortit, kardiyak iletim bozuklukları, perikardit gözlenir. Hastaların neredeyse tamamı B-27 pozitifdir. Pacemaker implantlı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, daha önce tanı almamış olmalarına rağmen, %12,5-20 oranında AS veya Reiter sendromu olduğu tespit edilmiştir.^{6,49,56} Periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda kardiyak ileti bozukluğu prevalansı iki kat daha siktir.⁴⁹

Pulmoner: AS'li hastalardaki göğüs duvarı rijiditesi göğsün tam olarak ekspanse olmasını engeller. Bununla birlikte diafragmanın yardımı nedeniyle ventilasyon yetmezliği gelişmez. İlerleyen dönemlerde görülen üst lobların yavaş progressif fibrozisi genellikle bilateraldir.⁴⁹

Renal: Sekonder amiloidoz %1-7 vakada görülür,^{1,41} Azotemi olmaksızın proteinüri vardır. AS'de İgA nefropatisi bildirilmiştir. NSAİD'lere bağlı böbrek anormallikleri görülebilir. Radioterapinin tedavideki rolünün azalmasından bu yana, ölüm nedenleri arasında amiloidozis sonucu böbrek yetmezliği ilk sıraya yükselmiştir.¹

Nörolojik: Yavaş seyreden cauda equina sendromu hastalığın geç döneminde gözlenebilir. Böylece yüksek mortalite ile seyreden en ağır komplikasyonlardan olan quadrpleji oluşabilir.^{4,49,81} Ayrıca AS'li hastalarda, multiple skleroz riski artmıştır.⁵²

Gastrointestinal Sistem: Hastaların %44'ünden fazlası asemptomatik olduğu halde ileokolonoskopi ile terminal ileum ve proksimal kolonda, Crohn hastalığına benzer makroskopik ve mikroskopik enflamasyon tespit edilmiştir¹⁷

2.1.6 LABORATUAR BULGULARI

Hastaların % 25'inde eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) yükselmiştir, fakat klinik aktivite ile uyumlu olmayabilir Serum C-reaktif protein(CRP)'in yüksekliği hastalık aktivitesi hakkında daha iyi fikir verir. Serum Ig A konsantrasyonu yüksek olup, serum CRP, α -1- antitripsin, α -1 asit protein ve haptoglobülin gibi diğer akut faz reaktanları ile uyumludur. Serum kompleman düzeyleri normal ya da yüksektir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında romatoid faktör ve antinükleer antikor testleri yükselmemiştir. Hafif normokrom normositer anemi hastaların %15'inde gözlenir. Serum alkalen fosfataz düzeyleri bazı hastalarda orta düzeyde artmıştır AS ya da diğer spondiloartropatili hastaların %15'inde serum aldolaz düzeyleri normal olmasına karşın kas orijinli serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri hafif yükselmiştir CPK'daki bu yükseklik hastalık aktivitesi, ESR, tedavi, yada HLA B27 ile ilişkili değildir. Hafif derecede anemi ve/veya orta derecede yükselmiş trombosit miktarı enflamatuvar sürecin şiddetine göre değişir.^{1,49} HLA- B27 AS de %92 sensitivite ve %92 spesifiteye sahiptir. Tanıya yardımcı olmak için kullanılır, sırt ağrısı olan hastalarda rutin, tanısal amaçlı ya da tarama testi olarak kullanılmamalıdır.⁵¹

2.1.7. RADYOLOJİ

Hastalığın erken dönemlerinde hiçbir radyolojik bulguya rastlanmayabilir.⁷ Karakteristik radyolojik bulgular axial iskelette özellikle sakroiliak, diskovertebral, apofizer, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerde görülür. Sakroiliitis AS'nin en erken radyolojik bulgusudur. Sakroiliak eklemde değerlendirilmesinde ön-arka pelvis grafileri yeterlidir.^{4,5} Sakroiliitin ilk bulgusu eklemde psödo genişleme ve eklemde bir ya da her iki kenarında sklerozdur. (Grade1 ve 2) Hastalığın daha ileri dönemlerinde skleroz ve erozyon eklemde her iki kenarında görülebilir (Grade3) Daha sonra eklemde kemik füzyonu meydana gelir.(Grade4) Erozyon ve subkondral sklerozlar öncelikle ve daha belirgin olarak iliak kanatta görülür.¹

Özellikle iskial tüberositas, iliak kanat, kalkaneus, femoral trokanter ve vertebraların spinöz çıkıntılarında entesopatik lezyonlar nedeniyle aşınma ve sakallanma görülür.^{49,81}

Vertebralarda erozyon (Romanus bulgusu), skleroz (Shiny bulgusu), vertebra gövdesinin ön kenarlarında kareleşme ve sindesmofitler görülür. Apofizer eklemlerin bilateral ankilozu ile birlikte supraspinöz ligamanların ossifikasyonu tren rayı görünümüne

neden olur. Vertebral kolonun tamamen füzyonu (Bambu omurga) hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Disk aralığının daralması, diskin kalsifikasyonu ve kifoz geç dönem bulgularıdır. Travma anamnezi olan ileri vakalarda psödoartroz görülebilmektedir. Spinal osteoporoz uzun süreli, şiddetli hastalığı olanlarda, ankiloze olanlarda, mobilitesi sınırlı olanlarda gözlenir. Ancak femur boynu ve lomber omurgada kemik mineral dansitesinde önemli azalmaların olduğu erken dönem AS'li genç hastalar da bildirilmiştir. AS'de vertebral kompresyon fraktürlerinin prevalansının artmış olduğu bildirilmektedir ^{49,81}

Kalça ekleminin tutulumunda, eklem aralığında simetrik konsentrik daralma, subkondral kemikte skleroz, eklem yüzeyinin dış kenarında sindesmofit oluşumları görülür. Omuz eklemi tutulumunda humerus başının supero-lateral kısmında erozyonlar ile birlikte eklem aralığında konsentrik daralma izlenir.

Hastalığın erken dönem değişiklikleri, standart radiografilerde normal görüntü alınmasına rağmen, infrared termografi, radionüklid sintigrafi ve kompüterize tomografi (CT) ile saptanabilir. Infrared termografi kullanışlı bir metod değildir. Sakroiliak kantitatif sintigrafi oldukça duyarlı, ancak bir o kadar da nonspesifiktir. CT'nin, sakroiliak eklem değerlendirilmesinde, konvansiyonel radiografi ile karşılaştırıldığında daha duyarlı ve spesifik olduğu düşünülmektedir. Ancak, CT AS şüphesinin kuvvetli olduğu, fakat radiografik olarak normal olan vakalarda kullanılmamalıdır. Manyetik Rezonans görüntüleme(MRI), iyonizan radyasyon olmaksızın mükemmel görüntüleme sağlar. MRI kauda equina sendromu görüntülemelerinde oldukça duyarlıdır. ^{4,49,81}

2.1.8. TANI

1966 yılında tanımlanan ve daha sonra modifiye edilen New York kriterlerine göre tanı konulabilmesi için radyografik olarak sakroiliitisin gösterilmesinin yanı sıra bir veya daha fazla klinik bulgunun saptanması gerekmektedir (Tablo 3,4) ^{1,4,49,102}

Tablo 3. AS' te New York Kriterleri

Klinik kriterler	1 Lomber omurganın 3 planda hareket kısıtlılığı
	2 Dorsolomber bileşke veya lomber omurgada ağrı
	3 İnterkostal mesafeden ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm 'nin altında olması
Radyografik derecelendirme (Sakroiliitis)	0: normal,
	1: şüpheli,
	2: minimal sakroiliit,
	3: orta derecede sakroiliit,
	4: ankiloz

Kesin AS:

*En az bir klinik kriter ve grade 3 veya 4 bilateral sakroiliitis

*1. klinik kriter ile veya 2 ve 3 kriterlerle birlikte grade 3-4 unilateral veya grade 2 bilateral sakroiliitin varlığı

Olası AS:

*Klinik hiçbir bulgu olmaksızın bilateral grade 3 ve 4 sakroiliitin varlığı

Tablo 4. Modifiye New York Kriterleri

Klinik kriterler	1 En az 3 ay süreli egzersizle geçen, istirahatle değişmeyen sırt ağrısı
	2 Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planda kısıtlılığı
	3 Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal sınırların altında olması
Radyolojik derecelendirme	1 Grade 2-4 bilateral sakroiliitis
	2 Grade 3-4 unilateral sakroiliitis

* Unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2-4 sakroiliit ve herhangi bir klinik kriter kesin AS tanısı koydurur.

Kesin AS tanısı koymada modifiye New York kriterleri, New York kriterlerinden daha duyarlıdır ⁴

2.1.9. AYIRICI TANI

Aşağı bel ağrısı Ankilozan spondilitin en önemli semptomlarından biridir. Enflamatuar olmayan omurga ağrıları aktivite ile şiddetlenirken istirahat ile azalır. Göğüs ekspansiyonu sınırlı değildir ve bel hareketleri açıktır. Eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla normal sınırlardadır ⁴⁹ Ancak AS'li hastalara %30 başka tanılar konmaktadır ⁵⁷

Özellikle dejeneratif eklem hastalıkları ve ankilozan hiperostoz radyolojik olarak AS ile karıştırılabilen hastalıklardır. Dejeneratif disk hastalığında sakroiliak eklem genellikle normaldir. Ankilozan hiperostoz (Forestier Hastalığı), anterior longitudinal ligamanın kemiğe tutunma yerlerinde hiperostoz ile karakterize olup, genellikle yaşlılarda görülür. Sakroiliak tutulum veya omurgada sindesmotik benzeri görünüm içerdikleri benzeri görünüm içerdikleri için florozis, kondrokalsinozis, okronozis, hipoparatiroidizm, Paget hastalığı AS ile karıştırılabilir. Ayrıca primer veya sekonder hiperparatiroidizm sakroiliak

eklemde düzensizlik, özellikle iliak kanatta subkondral rezorbsiyon ve komşu kemik sklerozu yapabilir.

AS ile karıştırılabilen diğer hastalıklar; Scheuermann hastalığı, konjenital kifoskolyoz ve kronik bruselloz, aşağı bel ağrısına neden olan pelvik enflamasyonlar, septik sakroiliit ve diskitler, aksial osteomalasi veya osteoporozdur.

Çok doğum yapmış kadınlarda görülen osteitis kondensans ilii'de sakroiliak eklemden düzensizlik olmaksızın iliak kemikte skleroz vardır ^{4,49}

2.1.10. TEDAVİ

Tedavide amaçlanan temel unsurlar ağrı ve tutukluğun farmakolojik olarak azaltılması, fizik tedavi ve hayat standartlarının yükseltilmesi programları ile spinal mobilitenin korunması, en azından spinal deformitede engelliliğin önlenmesi, artiküler ve ekstraartiküler deformitelerin çabuk tanınması ve önlenmesidir. Hastaların tedavi seçenekleri ve hastalığın öyküsü hakkında iyi eğitilmesi esas olmalıdır ^{4,49}

Farmakolojik Tedavi: Uygun egzersizlerin rahatça yapılabilmesi için, öncelikle ağrı ve tutukluğun azaltılması amacıyla, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD)'in kullanılması gereklidir. Daha etkili ve daha toksik olan fenilbutazonun yerini, son zamanlarda daha yaygın kullanılan, indometazin almıştır. İndometazinin dozajı semptomların şiddetine ve rahatlamamanın derecesine göre ayarlanmalıdır, geceleri kullanılan 75 mg lık preparatlar gece ağrısı ve sabah tutukluğunun önlenmesinde yeterli olabilir. Naproxen de yaygın kullanılmaktadır, fakat tolmetin, piroksikam ve diklofenak gibi diğer NSAİD'ler bazı hastalarda daha etkili olabilmektedir. Aspirin genelde yetersiz kalmaktadır. NSAİD alan hastalar, gastrointestinal ve renal komplikasyonlar açısından izlenmelidir ⁴⁹

Çok kontrollü klinik deneylerde, özellikle hastalığın ilk dönemlerinde, AS'ye karşı sulfasalazinin (genellikle günde 2-3 gram) etkinliği kanıtlanmıştır. Sabah tutukluğunun süresini azalttığı, göğüs ekspansiyonunu düzelttiği ve IgA, M ve G'nin serum konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir ^{1,10,49}

İridosiklit için steroid, akciğer komplikasyonlarında antibiyotik ve bronkodilatatörler kullanılır ^{4,49}

Egzersiz: Solunum ve postür egzersizleri deformite gelişimine engel olacağından tedavide oldukça önemlidir. Yüzme son derece yararlıdır. Yüzeysel ve derin ısıtıcı tedavi ajanları, alçak ve orta frekanslı akımlar tedavide kullanılır. Sıcak ve radyoaktif suları olan kaplıcalar yararlı olabilir ^{4,49}

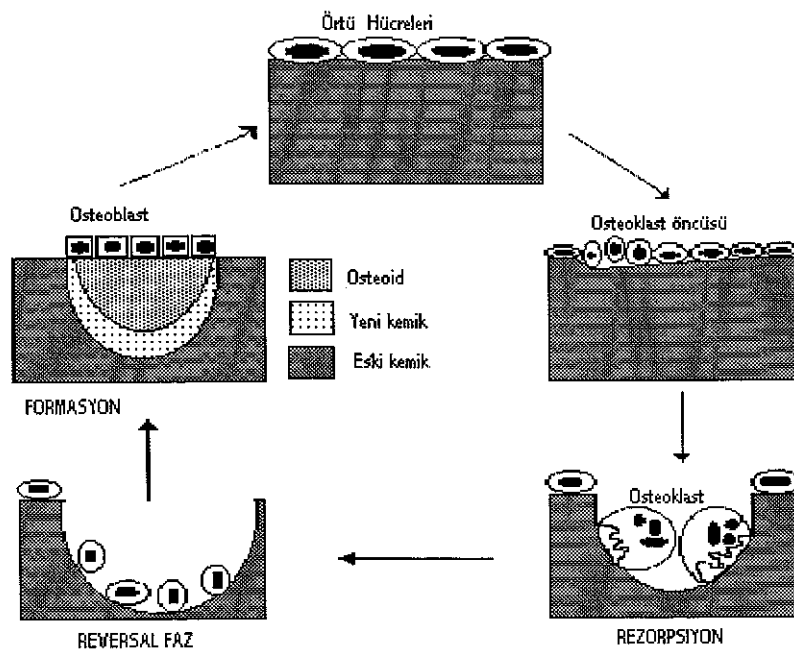
Cerrahi: Kalça eklemine deformitelerinde genellikle total kalça protezi uygulanır ⁴⁹

2.2. KEMİĞİN YENİDEN ŞEKİLLENMESİ

Kemik, organizmanın kendi içinde sürekli yapılanma ve yenilenme gösterebilen en aktif dokularından birisidir.^{104,110}

Büyüme esnasında kemiğin metabolik aktivitesi yapım lehine artmış olup sürekli şekillenmektedir. Erişkin dönemde ise, mevcut kemikte resorpsiyon ile formasyonun birbirini takip ettiği yeniden şekillenme, düzenli bir biçimde devam eder.⁷¹ Kemik formasyon ve resorpsiyonu rastgele olmamaktadır.²⁰ Normal erişkin iskeletinde kemik formasyonu sadece daha önceden resorpsiyonun olduğu yerlerde olur. Böylece yeniden şekillenmedeki olayların sırası aktivasyon-resorpsiyon-formasyon şeklinde gerçekleşir. Resorpsiyon ile formasyon arasında geçiş dönemi olan reversal faz yer alır. Yeni oluşan kemik sonunda mineralize olur (Şekil 3).^{20,43,71,104}

Şekil 3. Kemik metabolizması fazları

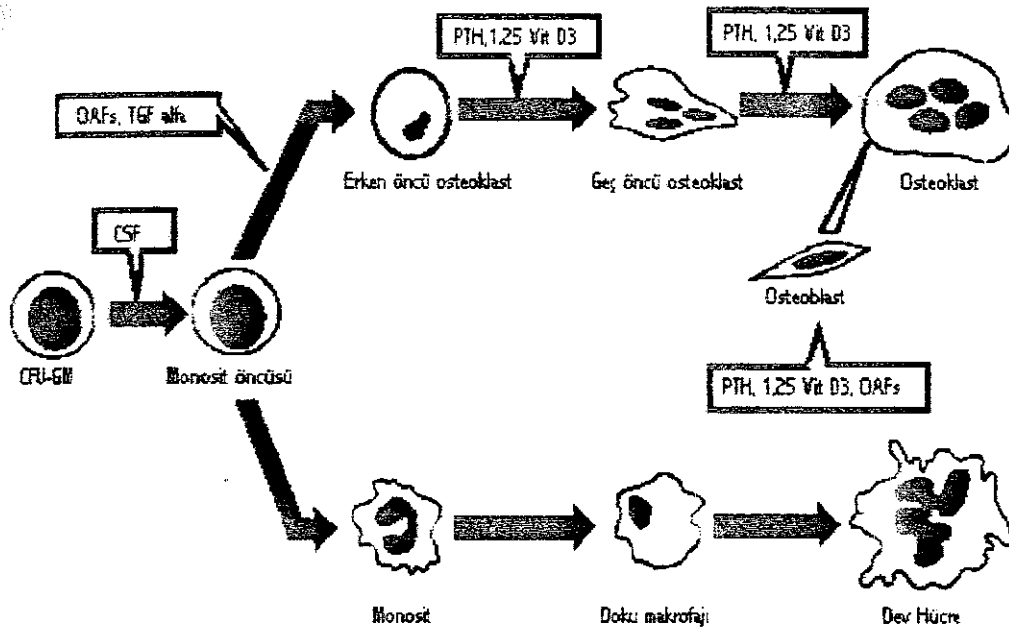


İntermittant yıkım ve yapım fazlarından oluşan, yaklaşık altı ay süren ve oniki aya kadar uzayabilen yeniden şekillenme siklusuna yaklaşık bir milyon kemik yenilenme üniti katılır.⁴³ İskelet kitlesinin yılda % 2-10'u yeniden şekillenir.¹⁰⁴ Yeniden şekillenme döngüsü osteoklastik farklılaşmanın aktivasyonu ile başlar.

Osteoklastik kemik resorpsiyonunun spesifik yeniden şekillenme bölgesinde nasıl başladığı ve nasıl tamamlandığı halen tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen osteoklastlar kemik

yüzeyindeki defekti yada mikrofraktürü tanımakta ve kemiğin mineral fazındaki değişiklikler ve mekanik stresler resorpsiyonu başlatabilmektedir.^{71,66} Osteoklastik kemik resorpsiyonunun ilk basamağında, kök hücreleri İnterlökin 1 (IL-1) ve Tümör Nekrotize Edici Faktör (TNF) gibi osteoklast aktive edici faktörlerin ve Transforming Growth Faktör α' 'nın (TGF- α) etkisi ile öncü preosteoklastlara dönüşürler Osteoblastlardan sentezlenen IL-6 da Osteoklast progenitörlerinin büyümesini stimüle eder. Bu hücreler Paratiroid Hormon (PTH) ve 1,25 dihidroksi Vitamin D3'ün (1,25 OH₂D₃) rol almasıyla preosteoklasta ve daha sonra da, kemik yüzeyinde, osteoklastlara proliferer olurlar (Şekil 4).^{43,71,72,78,87} Calsitriol ise diet ile kalsiyum ve fosfor alımı düşük olursa progenitörlerin olgunlaşmasını stimüle eder.^{9,20,71,73}

Şekil 4. Osteoklastik farklılaşma



Kemiğin yüzeyi osteoblast kökenli örtü hücreleriyle kaplıdır. Bu hücreler kemik resorbe edici hormonlara yanıt olarak plazminojen aktivatörü ve kollajenaz gibi enzimler salgılayabilir. Hem bu enzimler hem de hücrelerin kontraksiyonu ile kemiğin mineralize örtüsü açılarak osteoklastların matrikse geçmelerine izin verir.^{20,78} Matrikse geçen osteoklastlar en önemlisi vitronektin olan integrinlerin yardımı ile kemiğe yapışırlar.^{20,99,104} Kemiğe tutunmalarına osteoblastlarca sentez edilen Arg-Gly-Aspargin (RGD) içeren siyaloproteinler aracılık ederler (Şekil 7)

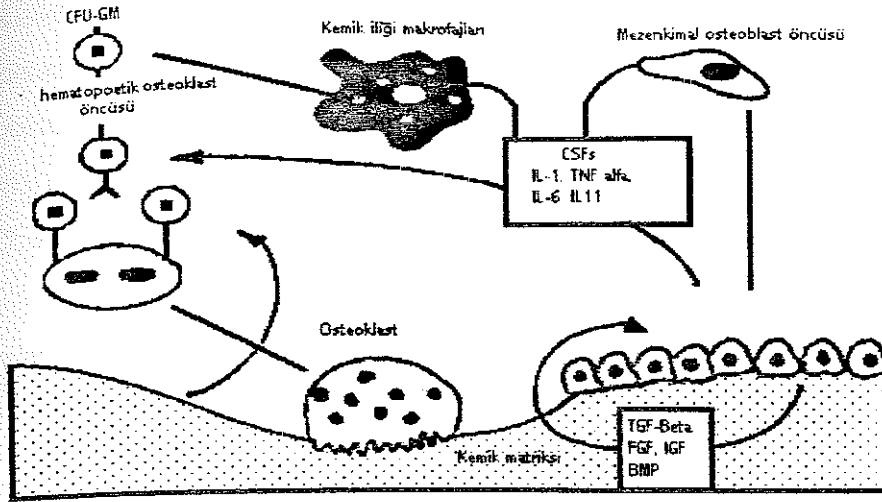
Bir resorpsiyon sahasında 1-2 tane bulunan osteoklastlar sitoplazmalarında bol miktarda vezikül ve vakuoller içerirler. Bunlarda kollajenaz, asithidrolaz ve nötral peptidazlar bulunur.^{20,104} Osteoklastların resorbe edecekleri yüzeye tutundukları kenarları tırtıklı bir

görünüm kazanır(Şekil 3).Bu yüzeyden Hidrojen- ATP'az enzimi ile hidrojen iyonu salgılanarak ortamın PH'sı asit yöne kaydırılır. Böylece, tartrat resistant asit fosfataz,katepsin K gibi osteoklast ürünü enzimler, düşük Ph da kolayca aktif hale gelirler Ortamda serbest radikallerin bulunması ile resorpsiyon artmaktadır^{71,103}Resorpsiyon ve formasyon fazları arasında geçiş (reversal) dönemi bulunur Yapısı belli olmamış hücrelerin gözlemlendiği ve yeniden şekillenmenin sınır işareti olan çimento hattının ve eski ve yeni kemiğin birlikte bulunduğu çimentolaşmanın görüldüğü fazdır.Reversal faza ulaşıldığında resorpsiyon kavitesi 20 mikrometre civarındadır. Bu dönemde görülen makrofajların görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte, resorpsiyon görevini tamamladıkları ya da yeniden şekillenme sürecinin yeni basamağı olan formasyon fazının başlamasına yardımcı olacak faktörleri üretebildikleri düşünülebilir.Ayrıca resorpsiyon kavitesini daha da derinleştirdikleri sanılmaktadır^{66,78} Resorpsiyonun devamının inhibisyonundan birçok faktör sorumlu tutulmaktadır Osteoklastik aktiviteyi inhibe eden mediatörlerin başlıcaları;Transforming Growth Faktör beta, Gamma Interferon, kalsitonin, nötral fosfat iyonları, östrojen, androjen gibi lokal ve sistemik faktörler olup, resorpsiyonun inhibisyonunun başlama zamanı ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır^{43,71,72} Östrojenin osteoblastlardan IL-6 salınımını inhibe ederek resorpsiyonu engellediği düşünülmektedir. TGF β ise esas etkileri direkt etki ile osteoklast oluşumunu inhibe etmek olmakla birlikte prostoglandin salınımını stimüle ederek indirek etki ile osteoklastları aktivebilirlerler.⁴⁵

Resorpsiyon esnasında matrikste inaktif olarak bulunan büyüme faktörleri salgılanarak osteoblastik proliferasyonu uyarırlar. Böylece osteoklastlar tarafından serbestleştirilen bu lokal faktörlerin etkisiyle, resorpsiyon formasyon ile eşleşmiş olur (Şekil 5)¹⁰⁴

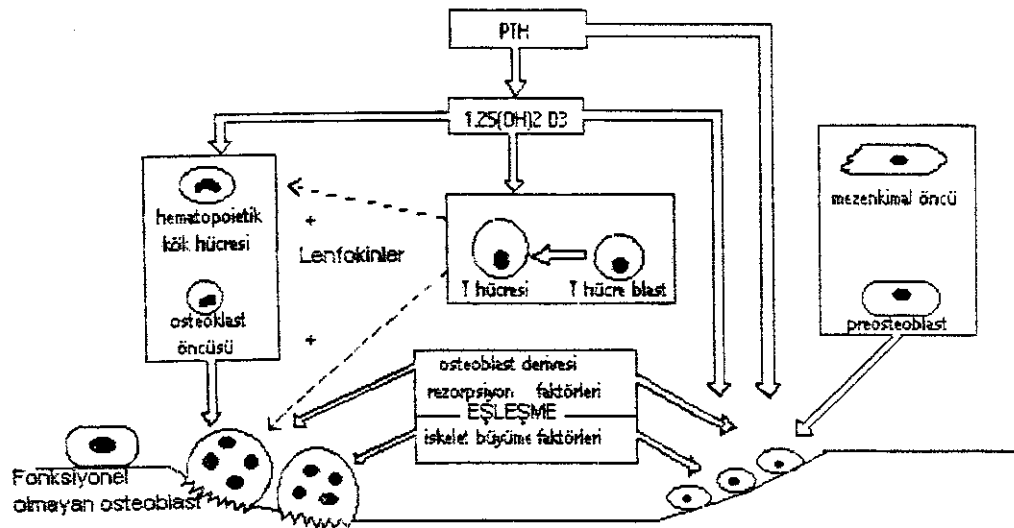
Formasyon fazı mezenkimal kaynaklı osteoprogenitör kök hücrelerinden osteoblastların proliferasyonu ile başlar.1,25 dihidroksi Vitamin D₃ ve PTH küçük dozlarda doğrudan etki ile çoğalmayı sağlar Ancak diyetle kalsiyum alımı yeterli olmalıdır Ayrıca İnsülin benzeri (IGF),Platelet kaynaklı (PGF) ve TGF β gibi büyüme faktörleri de osteoblast proliferasyonunu uyarmaktadır. Farklılaşmış osteoblastlar kemotaksis ile matrikse ulaşırlar Bu kemotaksis olayında TGF- β 'nın rolü olduğu düşünülmektedir

Şekil 5. Formasyon ve rezopsiyon eşleşmesi



Ayrıca TNF α , IL-1³⁸ interferon γ (IF- γ) ve lenfokinler romatoid artrit gibi kronik enflamasyonlarda kemik resorpsiyonu ve formasyonundan da sorumlu tutulmaktadır.^{20,95,100} Vit D3 IL-1 salınımını artırır ve IL-2 ve IL-3 gibi lenfokinlerin salınımını düzenler (Şekil 6)²⁰

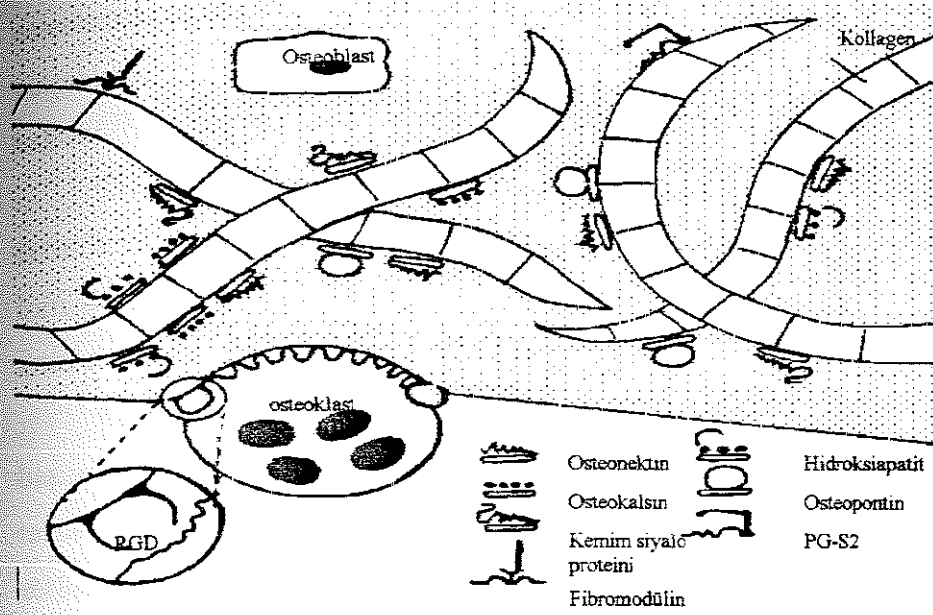
Şekil 6. Kemik yeniden şekillenmesinde lenfokinler ve immün modülasyon



Resorpsiyon bölgesine gelen osteoblastlar yeni Tip1 kollagen ve matriks sentezlerler Aynı zamanda alkalin fosfataz, osteokalsin, osteonektin ve matriks GLA proteinleri, proteoglikanlar, kemik siyaloproteinleri, IGF-1 ve 2, TGF β gibi kollagen olmayan proteinler de osteoblastlar tarafından sentez edilir

Kollagen, kemik matriksin %95'inden fazlasını oluşturur Protokollagen molekülü şeklinde sentezlenerek değişik aşamalardan sonra tropokollagen molekülüne dönüşür Bu moleküllerin piridinolin ve deokspiridinolini çapraz bağlarla bağlaması ile fizyolojik koşullarda son derece dayanıklı olan kollagen lifleri meydana gelir (Şekil 7) ^{20,28,43,72,77,78,99}

Şekil 7. Kemik matriksin yapısı ve osteoklastların resorpsiyon yüzeyine tutunması



Yeni osteoid 20 mikrometre kalınlığındadır ²⁰ Erişkin plato döneminde resorbe olan kemik miktarı ile yeniden şekillenen kemik miktarı birbirini dengeler ^{20,104}

Zamanla yeni osteoid mineralize olur ve osteoblastlar matriks içinde hücre elemanlarının içeriklerini ve özelliklerini kaybederek gömülüp osteosite dönüşürler Osteositler uzun sitoplazmik çıkıntılar ile diğer osteositler ve osteoblastlarla ilişki halindedirler, kemiğin sıvı dağılımını etkilerler ve kalsiyum metabolizmasında görev alırlar Yüzeyde yer alan osteoblastlar ile sürekli temas halinde olduklarından mekanik streslerin kemik resorpsiyonu ya da formasyonuna dönüştürülmesinde lokal aktivatör olarak anahtar rol oynarlar ^{20,66,110} Bu mekanik streslerin başlıcaları olan yerçekimi ve kas kontraksiyonu kemik yıkım ve yapımı arasındaki dengenin sürmesini sağlar Yerçekimi ve kas kasılmasının ortadan kalktığı durumlarda bu denge yıkım lehine bozulur Mekanik yüklenmenin kemik yoğunluğunu hangi mekanizmalarla arttırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır ^{66,87} Ancak osteoblast aktivitesini artıran somatotropinin egzersiz sonrasında arttığı gösterilmiştir ¹⁰⁴ Mekanik streslerin uygulandığı noktalarda kemik oluşumunun piezoelektrik etkiyle ortaya çıktığı sanılmaktadır Kemiğe uygulanan yük o alanda

negatif potansiyel ve diğer taraflarda pozitif potansiyel oluşmasına yol açar Kemikte ortaya çıkan küçük bir akım negatif tarafta osteoblastik aktiviteyi uyarır. Bu da stres altındaki bölgede kemik kitlesinin artışı açıklanabilir.⁴²

Resorbe olan kemiğin formasyon hızı ve büyüklüğü o bölgedeki osteoblastların yenilenmesi ve aktivasyonu için gerekli olan lokal büyüme faktörlerinin hücrelerden ya da matriksten salınımına, osteoblast prekürsörlerinin kopyalanma ve farklılaşma kabiliyetine, osteoblastların normal matriks üretebilme yeteneklerine, yeniden yapılanma bölgesinde osteoblastların formasyonu için kalıp (şablon) görevi yapan resorbe olmamış kemiğin varlığına bağlıdır.⁷⁸

Şablon görevi yapan matriksin kaybı, resorpsiyonu formasyon ile eşleyen lokal büyüme faktörlerinin güçsüz olması ve osteoblastların yenilenmesindeki yetersizlik eksik kemik formasyonunun en önemli nedenleridir. Osteoklastik aktivitenin artması resorpsiyon kavitesinin artmasına ve şablonun kaybına neden olmaktadır.⁷⁸

Kemiğin mineralizasyonu organik osteoid matriksin tamamlanmasından 10-15 gün sonra başlar. Mineralizasyon %70 oranında hemen tamamlanırken, geri kalan %30'u birkaç ayda tamamlanır.⁸⁷ Hidroksiapatit depolanması osteonektin, fosfoproteinler ve proteolipidler gibi makromoleküllere bağlıdır.^{87,99} Kalsifikasyon kemik yüzeyinde değil matriks veziküllerinde gerçekleşmektedir. Matriks vezikülleri küçük, yuvarlak ekstrasellüler lipid bağlı organellerdir. Mineralizasyon, membranın iç yaprağındaki fosfatazlara komşu bölgede oluşur. Matriks vezikülleri ATPaz, alkalin fosfataz, inorganik pirofosfataz, 5 nükleotidaz ve ATP pirofosfohidrolaz ve özellikle de kalsiyum iyonlarını oldukça güçlü bağlayan fosfolipidleri içerir. Kalsiyum saturasyonunun en yoğun olduğu noktada mineral birikimi başlar. ALP P'un lokal konsantrasyonunu artırabilir ve böylece hidroksi apatit depolanmasını uyarır. Ayrıca mineralizasyonun potent inhibitörü olan pirofosfatı nötral PH'da hidrolize ederek mineralizasyonu düzenler. Mikroçevredeki fosfat konsantrasyonunun artması vezikülün iç yaprağı boyunca depolanmayı sağlar. Bunu takiben lizofosfolipid konsantrasyonunun artmasıyla matriks vezikül membranı yıkılarak hidroksi apatit kristalleri vezikül dışına çıkar. Burada yeni düzenlenmiş kristale minerallerin katılımı sürer. Kristalin daha sonra kemotaksis ile kollagen fibrilleri arasındaki boşluklara bağlandığına ve daha sonra osteonektin ve fibronektin tarafından çökertildiğine inanılmaktadır. Mineralizasyon kollagen matrikse doğru yayılır, hidroksi apatit kristallerinin uzun ekseni kollagen liflerine paraleldir. Kollagen matriksin düzenlenmesi kemik mineral kristallerinin yerleşimini belirler. Vezikül dışındaki çevrede glikozaminoglikanlar ilerlemiş mineral birikimini düzenleyerek kalsifikasyonu baskırlar.

Gerçekten de ligaman, tendon, cilt gibi kalsifiye olmamış kollajenez yapılarda proteoglikan molekülünün yüksek konsantrasyonlarda olması buralarda mineral depolanmasını önleyebilmektedir. Bu dokularda kalsifikasyonun olmamasını açıklayan diğer teorilerde ise kollajen liflerinin sık dizilimi, pirofosfat gibi kristal inhibitörlerinin sinovyal sıvı, idrar ve plazmada kalsiyum karbonat depolanmasını önleyecek düzeyde bulunması olarak açıklanmaktadır.⁸⁷

Mineralizasyonun inhibisyonunda PTH'nın önemli rol oynadığı bilinmektedir.^{9,20,72,87,103} Bu etkisini sodyum/kalsiyum değiştirme mekanizması ile kemikten kalsiyumu mobilize ederek gösterir.¹⁰³ Mineralizasyonun oluşması serum kalsiyum konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğundan kalsiyum metabolizmasını etkileyen faktörler indirekt olarak mineralizasyonu da etkiler. Kalsitriol, kalsitonin ve PTH bu şekilde etkili faktörlerdir. Kalsitriol kalsiyum ve fosfatın intestinal absorpsiyonunu artırır. PTH ise, böbreklerdeki yapımını etkileyerek, kalsiyum ve fosfatın absorpsiyonunu kalsitriol üzerinden düzenler. Ayrıca distal tübülüslerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır. Kalsitonin direkt olarak, kalsiyum ve fosfatın osteoklastlar tarafından resorpsiyonunu engeller.^{46,87,99,103}

Kemikte hidroksi apatit dışında başka minerallerin de depolanması söz konusudur. Bu minerallerin başlıcaları sodyum, potasyum, magnezyum, flor ve klordur. Bunlar, kemiğin dayanıklılığında rol almadan, metabolizma için gerektiğinde kullanılmak üzere depolanırlar.²⁰

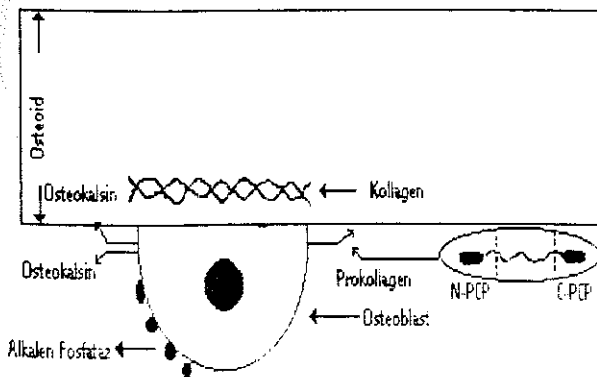
2.3. KEMİK YENİDEN ŞEKİLLENMESİNİN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

Kemik matriksinin osteoblastik ve osteoklastik hücre aktivitesi esnasında dolaşıma salgılanan enzimleri ve matriks komponentlerini ölçerek formasyon ve resorpsiyon hakkında fikir edinilebilir (Tablo 5, Şekil 8) Bunlardan hiçbirisi herhangi bir hastalığa spesifik olmayıp metabolik bir kemik hastalığını değerlendirmede birisi diğerinden daha sensitif olabilir. Örneğin; osteoporozda serum osteokalsin seviyesi ALP'den daha sensitif iken, Paget hastalığında tersi söz konusudur. Piridinolin çapraz bağlarının idrarda ölçülmesinin metabolik kemik hastalıklarında kemik resorpsiyonunun sensitif bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir.¹⁸

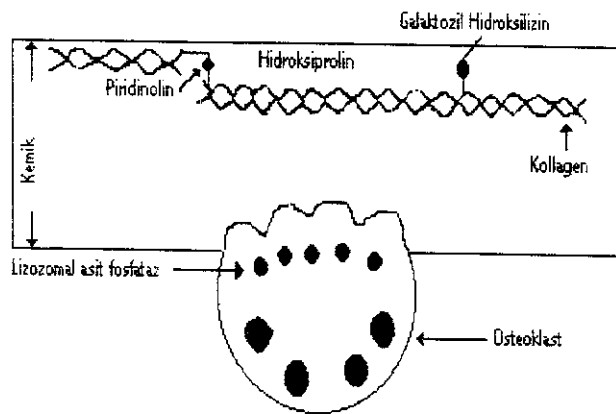
Tablo 5. Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri

Formasyon	Resorpsiyon
Serum	Plazma
Osteokalsin (kemik Gla protein)	Tartrat rezistan asit fosfataz
Total ve kemik alkalin fosfataz	Piridinolin ve piridinolin içeren peptitler
Prokollagen I karboksiterminal	İdrar
	Piridinolin ve deokspiridinolin
	Hidroksipiridinolin
	Hidroksilizin glikozidleri
	Kalsiyum

Şekil 8. a) Kemik formasyon belirleyicileri



b) Kemik rezorpsiyon belirleyicileri



2.3.1. Kemik formasyon belirleyicileri

Alkalin Fosfataz: ALP kemik, karaciğer, barsak ve plasentada sentezlenebilen bir izoenzimidir. Serum ALP kemik büyümesi ve yapımının duyarlı bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Total ALP, sağlıklı bireylerde, %50 karaciğer kaynaklıdır. Eğer karaciğer bozuklukları dışlanabilirse kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir. Kemik spesifik izoenzimi ise yalnızca osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir. Bu nedenle kemik metabolizmasının saptanmasında total miktardan daha duyarlıdır. Diğer kemik formasyon belirleyicilerine olan üstünlüğü 1-2 gün olan yarılanma ömrü nedeniyle diurnal varyasyonunun çok az olmasıdır. Ayrıca atılımı renal olmadığından böbrek fonksiyon bozukluklarından etkilenmez.¹⁰⁰

Osteokalsin (Bone Gla Protein): Osteoblastlar tarafından sentezlenen gamaglutamik asitten zengin bir peptiddir. Kemik matriksin kollagen olmayan en önemli proteindir. Hidroksiapatite affinitesi yüksektir. Sentez edildikten sonra önemli büyük bir kısmı matriksin yapısına girer. Yeni sentezlenen peptidlerin ancak %15-30' u genel dolaşıma katılır. Kemik yapım hızıyla serum düzeyleri paralellik gösterir. Böbrek fonksiyonları^{11,18}, yaş, cins, egzersiz¹⁰⁰ ve hipertiroidizm⁶⁶ gibi faktörlerden etkilenir. Yatak istirahatini takiben kemik formasyonu olmaksızın serum düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Osteokalsin sentezi 1,25-vitamin D tarafından mRNA aracılığı ile düzenlendiği için bu vitaminin alınımında artar.²⁸ Vitamin K ve D, gamakarboksilasyonu düzenler. Bu nedenle bu vitaminlerin eksikliğinde sentezi azalır. Glomerüler filtrasyon hızı 20 ml/dk./1.73 m² olanlarda böbrek atılımı azalacağından serum seviyeleri yükselir. Diurnal varyasyon göstererek gece en yüksek düzeyine ulaşırken, sabahın geç saatlerinde serum düzeyi % 50 azalır.^{28,76,100} Egzersizden sonra ve kalsiyum eksikliklerinde ALP düzeyi değişmezken osteokalsin yükselir. Romatoid artrit ve postmenapozal osteoporoz gibi negatif balanslı yüksek turnover'lu kemik hastalıklarında resorpsiyon ve formasyon eşleştiği için osteokalsin yükselebilir.¹⁰⁰

Prokollagen Tip I Propeptidleri (PICP, PINP): Kollagen sentez sürecinde fibrilin oluşumundan önce N ve C terminal prokollagen propeptidleri yeni oluşan molekülden ayrılarak dolaşıma salınırlar. Böylece yeni kollagen sentezini yansıttıkları düşünülür. Karaciğer tarafından dolaşımdan temizlendikleri için karaciğer bozukluklarından etkilenirler. Cilt gibi kollagen sentezleyebilen diğer organlardan da salgılanırlar. Ayrıca osteokalsine benzer diurnal ritim gösterirler.^{28,29,100}

Tüm bu ölçümlerin avantaj ve dezavantajları olup kemik formasyonunun belirlenmesinde hangisinin kullanılacağına karar vermek güçtür. Osteokalsin oldukça güçlü görünmekle birlikte, prokollagen D vitamini alanlarda, ALP ise diurnal varyasyon söz konusu olduğunda en uygun ölçüm olarak gözükmektedir. "İdeal kemik formasyon belirleyicisi" ile kullanılmakta olan ölçümlerin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.¹⁰⁰

Tablo 6. Osteoblastik formasyon belirleyicilerinin özellikleri

Spefisite	ideal kemik	KemikALP kemik	osteokalsin kemik	Prokollagen Tip I kollagen
Yalnızca artmış formasyonda artma	+	-	-	-
Böbrek atılımı	-	-	+	-
Karaciğer metabolizasyonu	-	-	-	+
Diurnal varyasyon	-	-	+	+
Normal ve osteoporozu ayırt etme	+	-	-	-

2.3.2 Kemik resorpsiyon belirleyicileri

Piridinyum Bileşikleri; Piridinolin ve Deokspiridinolin (PYR,DPD): Kollagenin çapraz bağlanmasını sağlayan piridinyum bileşiklerinin idrarda atılımı kemik yıkımının en duyarlı ve özgül göstergeleridir.^{19,23,29,69,100} Piridinolin kemik, kıkırdak, tendon ve damarda bulunurken, deokspiridinolin kemik ve dişte bulunur. Piridinolin ve deokspiridinolinin idrardaki atımları sadece olgun kollagen yıkımını yansıtır. Diyet ve böbrek fonksiyonu gibi faktörlerden etkilenmezler. Aktif artrit varlığında piridinolinin idrardaki miktarı artar. Sağlıklı kişilerde piridinolin ve deokspiridinolin atılımı azdır.^{83,100} Atımları diurnal ritim gösterir. Hiperparatiroidi, hipertiroidizm ve Paget hastalığında miktarları artar.^{19,23,76}

Hidroksiprolin ve Galaktozil Hidroksilizin(HYP,GHL): Kollagen fibrilleri hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasitlerinden zengindir. Kollagen yıkımını takiben idrarla atılırlar. İdrar hidroksiprolini tüm vücut kollagen metabolizmasının özgül olmayan ve duyarsız bir indeksidir. Yeni sentezlenmiş kollagenin parçalanmasından etkilenerek idrardaki atımları sadece eski kollagen yıkımını göstermez; diyetten etkilenir. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. % 10' u formasyon esnasında oluşur. Kalsitonin, bifosfonat, östrojen gibi resorpsiyon engelleyen hormonların kullanılması ile idrarda azalır.^{18,28,76}

Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP): Asit fosfatazın beş izoenzimi vardır. Yalnızca osteoklastlar tarafından salgılanan formu tartrata dirençlidir. Serumdaki düzeyleri osteoklast aktivitesini yansıtır. Kemik yıkımında artış ile giden hastalarda (Paget, hiperparatiroidi, multiple myelom) serum TRAP artar.¹⁰⁰

Karboksi terminal telopeptid (ICTP): Serum ICTP ölçümleri histolojik olarak tespit edilen kemik resorpsiyonu ve osteolitik lezyon yapan kanserlerle korele bulunmuştur. Renal hastalıklarda hiperparatiroidi gelişinceye kadar DPD seviyesi etkilenmezken ICTP böbrek fonksiyonlarına çok hassas olup böbrek yetmezliği çok hafif olsa bile etkilenir.^{29,100}

İdrar Kalsiyumu: İdrar kalsiyumu diyetdeki kalsiyum, sodyum, protein ve glomerüler filtrasyon hızından etkilenir. Tiazid diüretikler de bu atılımı etkiler. Bu nedenle idrar kalsiyumu çok az kullanım alanı olan bir ölçüm yöntemidir. Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidide atılımı azalır. Kalsiyumun idrarla atılımının artması resorpsiyonun arttığını gösterir.⁷⁶ Yüksek dönüşüm hızlı osteoporozda gece atılımı artar.²³ Barsaklardan emilimin bozulduğu durumlarda hipokalsüri olabilir. 4 mg/kg'ın üzerindeki günlük atılım hiperkalsüri olarak değerlendirilir.⁷⁶

Kullanılan osteoklastik resorpsiyon belirleyicileri ile "ideal resorpsiyon belirleyicisi" arasındaki ilişkiler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Osteoklastik resorpsiyon belirleyicilerinin özellikleri

	İdeal	TRAP	HYP	GHYL	PYD/DPD
Kaynak	Yalnız kemik	Genelde kemik	birçok doku	başlıca kemik	başlıca kemik
Yalnızca kollagen yıkım ürünü	+	-	-	+	+
Karaciğer metabolizasyonu	-	-	+	-	-
Dietten etkilenme	-	-	+	-	-
Yüksek ve normal formasyonu ayırt etme	+	+	+	+	+
Normal yada osteoporozu ayırt etme	+	-	-	+	+

2.3.3 Kemik metabolizması araştırılırken bakılması gereken diğer laboratuvar parametreler

Ayrıca kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerin belirlenebilmesi için serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini tiroid fonksiyonları ve paratiroid hormon seviyelerinin de araştırılması gereklidir.^{44,76}

Serum Kalsiyum ve Fosfat Düzeyleri: Metabolik kemik hastalıklarında en az bir kez serum kalsiyumu araştırılmalıdır. Hiper ve hipoproteinemi durumlarında hiper ve hipokalsemi görülür. Serum kalsiyumu hiperparatiroidi ve malignite durumlarında artar. Kemikten resorpsiyonun artması barsaktan emilimin azalması ile dengelenir ve serum kalsiyumunda genellikle anlamlı bir değişme olmaz. Ancak immobilizasyona bağlı resorpsiyonun artmasında serum kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Bunların dışında barsaktan emilimin artması ya da yıkımın hızlanmasına bağlı olabilir. Hipoparatiroidide serum kalsiyumu azalır. Kalsiyumun düşük olması kalsiyum emilim defektlerini de düşündürmelidir. Bu durumda serum fosfat düzeyleri de düşüktür. Primer hiperparatiroidide fosfat düzeyi düşmüştür. Böbrek yetmezliğinde fosfat düzeylerinde yükselme beklenir.^{46,76}

Serum vitamin D metabolitleri: Vitamin D yetmezlikleri, şiddetli hepatoselüler hastalıklar, renal yetmezlik hipoparatiroidi ve pseudo hipoparatiroidi, rikets gibi özellikle hipokalsemi tespit edilen durumlar, vitamin D intoksikasyonu, hiperparatiroidi, idiopatik hiperkalsiüri, osteoporoz gibi hiperkalsemi yada hiperkalsiüri ile seyreden tablolar ve tedavi yanıtları hakkında fikir verir.^{73,100}

Serum parathormon, kalsitonin ve tiroid fonksiyon testleri: Kalsiyumun düşük ya da normal olmasıyla birlikte PTH' nin yüksek saptanması emilimin azaldığını gösterir. PTH düzeyi kalsiyum düzeyi ile birlikte yüksek saptanırsa primer hiperparatiroidi düşünülmelidir. Kalsitonin erkeklerde daha fazla bulunur. Kemik resorpsiyonunu engeller, ancak normal insanlarda hipokalsemik etki gözlenmez. Sadece hiperkalsiüri durumlarında hipokalsemik etki ortaya çıkar. Tiroid hormonları resorpsiyonu uyarak etkilidir. Kemik metabolizması resorpsiyon lehine artmışsa hipertiroidi de araştırılmalıdır.^{76,100}

2.4.HASTALAR VE YÖNTEM

Modifiye New York kriterlerine göre kesin ankirozan spondilit tanısı almış 25 erkek olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu yaş ve cins benzer 19 sağlıklı bireyden oluşturuldu ve analitik bir çalışma planlandı.

Hasta seçimi:

Tüm hastalarda tam bir genel ve lökomotor sistem muayenesi yapıldı. Egzersiz yapıp yapmadıkları ve günlük yaşam aktiviteleri, aldıkları baz tedavi ajanları, kullandıkları steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve kemik metabolizmasını etkilediği bilinen herhangi bir ilaç alıp almadıkları yönünden sorgulandılar. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olanlar, yada son 6 ay içinde ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Yöntem:

Hastalığın klinik özelliklerini değerlendirmek için visuel analog skala ile (VAS) ağrı, sabah tutukluğunun süresi, lomber ve torakal schober tekniği ile bel ve dorsal omurga kısıtlılığı inspiryum/ekspiryum oranı, değerlendirildi VAS ile ağrı değerlendirilmesi için 10cm'lik standart horizontal skala kullanıldı. 0 = ağrı yok, 10 = ağrının en şiddetli şekli kabul edildi ve 0-10 arasında skorlandı Sabah tutukluğunun süresi dakika olarak değerlendirildi

Olguların eritrosit sedimantasyon hızı, CRP, IgA, IgM, IgG, SGOT, SGPI, ALP, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, 24 saatlik idrar kalsiyumu, idrar proteini ve kreatinin klirensleri, spot idrar deoksipridinolin/kreatinin(DPD/Cr) oranları, HLA B27 antijeni, yan dorsolomber, lumbosakral, ön arka pelvis grafileri incelendi

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden serum osteokalsin, kalsitonin. PTH, TSH seviyeleri için sabah saat 9:00 - 11:00 arasında alınan kanda serumları ayrılarak -20 °C'de saklandı ve aynı seansta çalışıldı. DPD için sabah ikinci idrardan alınan örnek -20 °C'de saklanarak aynı seansta çalışıldı. DPD değerlendirilirken ACS tanı klavuzunda belirtildiği gibi idrar konsantrasyonlarındaki varyasyonları önlemek için aynı idrardaki kreatinine olan oranları alınarak ölçümler DPD/cr nM/mM olarak kaydedildi. ACS:180 sistemde sağlıklı erkekler için normal değerler 2.3-5.4nM/mM DPD/cr olarak verilmiş ancak her laboratuvarın kendi referans aralıklarını popülasyonlarına ve cihazlarına göre belirlemesi gerektiği bildirilmişti. İdrar örneğinin sabah spot idrardan alınması ve kreatinine oranının ölçülmesi en iyi yöntem gibi gözükmetedir.¹⁷Osteokalsin,PTH ve TSH

ölçümlerinde radyoimmünassey yöntemi kullanıldı. Osteokalsin için referans aralığı 2-12 ng/ml idi. CRP, IgA, IgG ve IgM nefelometri ile araştırıldı CRP için normal değerler 0-0.8mg/dL aralığında idi ESR Westergreen yöntemi ile ölçülerek 0-20 mm/saat normal değer olarak kabul edildi

Sing indeksi daha önceden bildirildiği gibi 6 derecede ve her bir kalça eklemi için standart ön arka kalça eklemi grafilerinde belirlendi.^{82,92} Grade 1,2,3 osteoporoz;4,5,6 ise normal olarak değerlendirildi.

Sakroiliak eklem skorlaması her bir eklem için ARA'nın önerdiği şekilde dört ayrı derecelendirme üzerinden yapıldı grade 0 normal grade 4 eklem kapanmış olarak kabul edildi.

Fraktür oranını belirleyebilmek için torakal ve lomber vertebraların yan gafilere; standart torakal grafiler T8 merkezlenerek, lomber grafiler ise L3 merkezlenerek 105 cm mesafeden alındı.^{34,93} semikantitatif teknik kullanılan ölçüm işleminde T4 ve L5 arasından her bir vertebra ön orta ve arka yükseklikleri ayrı ayrı belirlendi.^{34,88,93}

İstatistiksel Analiz

Verilerimizin büyük çoğunluğu ölçülebilen veriler olduğu ve normal dağılıma uygun olduğu halde denek sayısı 30'un altında ve karşılaştırılan gruplardaki veri sayıları birbirine eşit olmadığı için sonuçların güvenilirliği açısından nonparametrik testler⁹⁶ kullanıldı. İki grubun ve hasta grubundaki değerlerin ortalamalarını karşılaştırmak için Mann Whitney U testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testleri; kemik metabolizması belirleyicilerinin klinik ve laboratuvar değerleri ile ilişkisinin araştırılmasında ise Spearman sıra korelasyonu kullanıldı. İlaçların formasyon ve resorpsiyon belirleyicileri ile ilişkilerini belirlemede Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık $P \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ankilozan Spondilitli (AS) olgular yaşları 24 ile 50 arasında değişen ve yaş ortalamaları 40.04 ± 6.43 olan 25 erkek hastadan , kontrol grubu ise yaş ortalamaları 38.53 ± 6.43 olan 19 sağlıklı bireyden oluşmakta idi AS'li hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farklılığı yoktu AS li olguların hastalık süreleri ortalama 13.7 yıl olup 3 ile 28 yıl arasında değişmekteydi Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Hasta grubundaki olguların hemoglobin seviyeleri kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı ölçüde düşüktü. Ancak tüm hastalarda böbrek fonksiyon testleri (BUN, cr) ve karaciğer fonksiyon testleri (ALT,AST,GGT) kontrol grubundan farklı değildi.Serum fosfor (P) ve kalsiyum (Ca) değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 9)

TABLO 8. Hasta ve kontrol grubu olgularının demografik verileri

	Hasta	Kontrol
Yaş	$40.04 \pm 6.43(24-50)$	$38.53 \pm 6.43(25-49)$
Hastalık süresi	$13.7 \pm 6.75(3-28)$	-
Sigara	$9.4 \pm 11.3(0-40)$	$15.3 \pm 14.5(0-60)$

TABLO 9. Hasta ve kontrol grubu olguların laboratuvar özellikleri

	Hasta	Kontrol
HLA B27 sıklığı:n (%)	15 (75)	-
BUN(mg/dL)	$15.9 \pm 3.59(9-23)$	$14.5 \pm 3(8.4-21)$
Cr(mg/dL)	$1.05 \pm 0.16(0.8-1.64)$	$1.05 \pm 0.09(0.92-1.2)$
Ca(mg/dL)	$9.66 \pm 0.72(8.73-12.4)$	$9.39 \pm 0.4(8.9-10.14)$
P(mg/dL)	$3.66 \pm 0.5(2.6-4.5)$	$3.5 \pm 0.4(2.9-4.5)$
ALT(U/L)	$18.6 \pm 7.6(6-36)$	$24 \pm 12(12-60)$
AST(U/L)	$20.8 \pm 6.3(12-35)$	$19.4 \pm 4.2(13-30)$
GGT(U/L)	$23.24 \pm 11.6(9-57)$	$24 \pm 11.5(12-54)$
Hemoglobin(g/dL)	$14.6 \pm 2.13^*(9.7-18.2)$	$16.5 \pm 1.12(14.6-17.8)$
Lökosit(mm ³)	$8918 \pm 1833(5810-12600)$	$8406 \pm 2055(4850-12600)$
Cr klirensi(ml/dakika)	$75.7 \pm 13.2(42-95)$	$86.8 \pm 23(50-114)$

*p≤0.001

Ankilozan spondilitli olguların sabah tutukluğu, vizuel analog skala (VAS) değerlendirmeleri, sabah tutukluğu (ST), torakal ve lomber Shober (TS, LS), parmak yer mesafesi (PYM), oksiput-duvar mesafesi (ODM), inspiryum-expiryum oranı (İ-E), çene-sternum mesafesi (ÇSM) ve hastalıklarına yönelik düzenli solunum, omurga ve periferik eklem hareketi açıklığı egzersizlerini yapma sıklığı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. AS'li olgularda klinik muayene bulguları ve düzenli egzersiz yapma sıklığı

	Ortalama	Dağılım
VAS	4.3 ± 2.9	0-10
ST	17.16 ± 18.7	0-60
TS	31.26 ± 0.92	30-34
LS	12.23 ± 1.34	10-15
PYM	19.6 ± 14.3	0-46
ODM	8.6 ± 8.2	0-28
İ-E	4.04 ± 1.2	1.5-7
ÇSM	4.5 ± 2.73	0-8
Egzersiz Yapma sıklığı(%)	18(72)	-

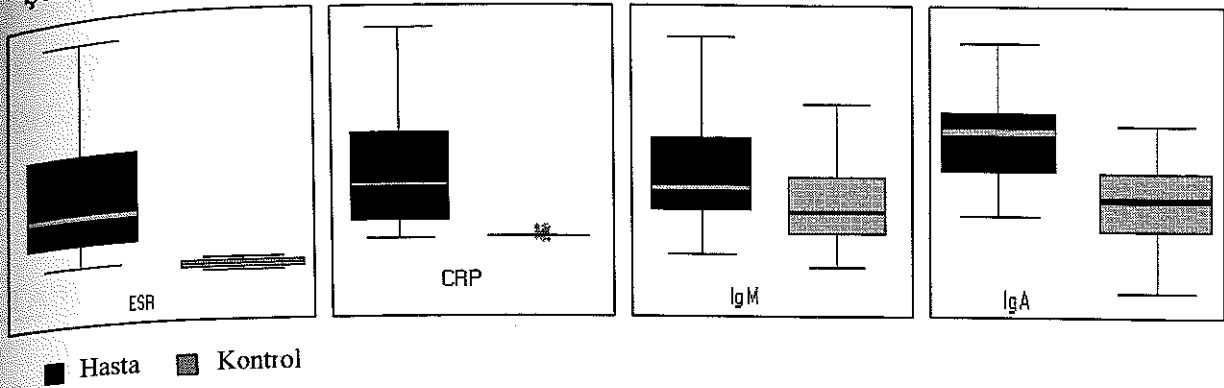
AS ve kontrol olgularına ait akut faz reaktanları incelendiğinde hastaların eritrosit sedimentasyon hızları (ESR), C reaktif protein (CRP), Ig A, Ig M, Ig G ve Trombosit sayımı değerlerinin kontrol grubuna göre tümünün daha yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlılığın ESR, CRP, Ig A ve trombosit sayısında olduğu saptandı (Tablo 11, Şekil 9).

TABLO 11: AS ve Kontrol grubu ESR, CRP, IgA, IgM ve IgG ve trombosit seviyeleri:

	AS (n)	Kontrol (n)
ESR(mm/h)	28.52 ± 22.5(25)*	4.06 ± 4.55(19)
CRP(mg/dL)	1.88 ± 1.73 (25)*	0.14 ± 0.06(19)
Ig A(mg/dL)	310.01 ± 121.70(23)**	186.12 ± 70.67(17)
Ig M(mg/dL)	111.99 ± 57.72† (24)	80.59 ± 42.07(17)
Ig G(mg/dL)	1410.04 ± 625.01(22)	1137.18 ± 179.20(11)
Trombosit(mm ³)	302.84 ± 54.08***	250.41 ± 52.94(17)

*P<0.000 **p=0.001 ***p<0.01 †p=0.06

Şekil 9 . Hasta ve kontrol grubu olguların enflamasyon parametreleri



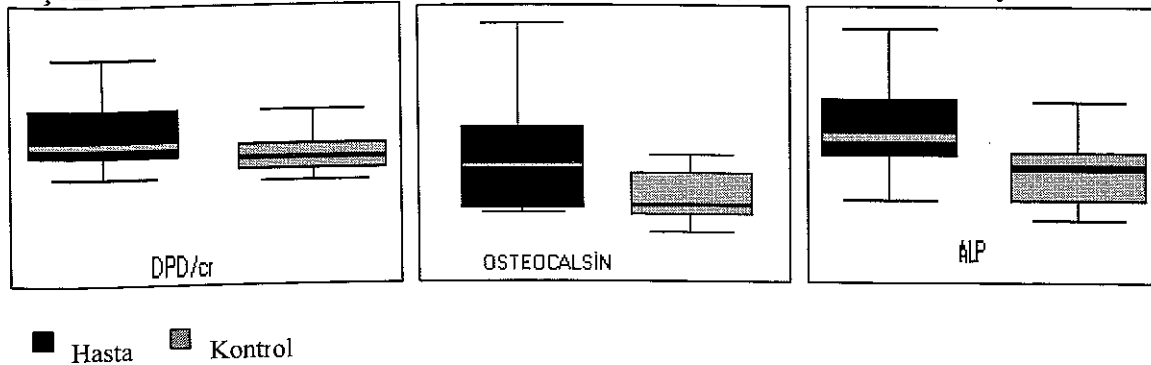
Hiçbir olguda son 6 ay içinde kemik metabolizmasını etkileyebilecek steroid, D vitamini preparatı androjen ve anabolizan maddeler gibi herhangi bir ilaç alımı ya da hastalık öyküsü yoktu. Hasta grubunda serum alkalen fosfataz (ALP) değeri ($p < 0.005$) osteokalsin (OC) ($p = 0.005$), idrarda deoksipiridinolin / kreatinin (DPD/cr) oranı ($p < 0.05$) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi. Serum tiroid stimüle edici hormon (TSH), intakt parathormon (PTH) ve kalsitonin değerleri ile idrarda kalsiyum atılımı arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 12 , Şekil 10).

TABLO 12 . AS ve kontrol grubunun serum osteokalsin, ALP, DPD/crea 24 saatlik idrar kalsium PTH, Kalsitonin ve TSH seviyeleri

	AS	Kontrol
OC (ng/mL)	$5.46 \pm 3.18(25)^*$	$3.29 \pm 1.87(19)$
DPD/cr (nM/mM)	$8.81 \pm 4.13(23)^{**}$	$6.29 \pm 2.39(17)$
İdrar Ca (mg/gün)	$195.58 \pm 87.61(23)$	$148.56 \pm 107.98(16)$
ALP (U/L)	$198.7 \pm 49.6(25)^{***}$	$149.2 \pm 47.6(18)$
Kalsitonin (pg/mL)	$4.70 \pm 4.6(25)$	$6.47 \pm 5.1(19)$
TSH (ulU/mL)	$1.34 \pm 0.5(25)$	$1.67 \pm 1.0(19)$
PTH (pg/mL)	$23.84 \pm 11(25)$	$28.98 \pm 13.3(19)$

* $P = 0.005$ ** $p < 0.05$ *** $p < 0.005$

Şekil 10. Hasta ve kontrol grubu olguların biokimyasal kemik belirleyicileri



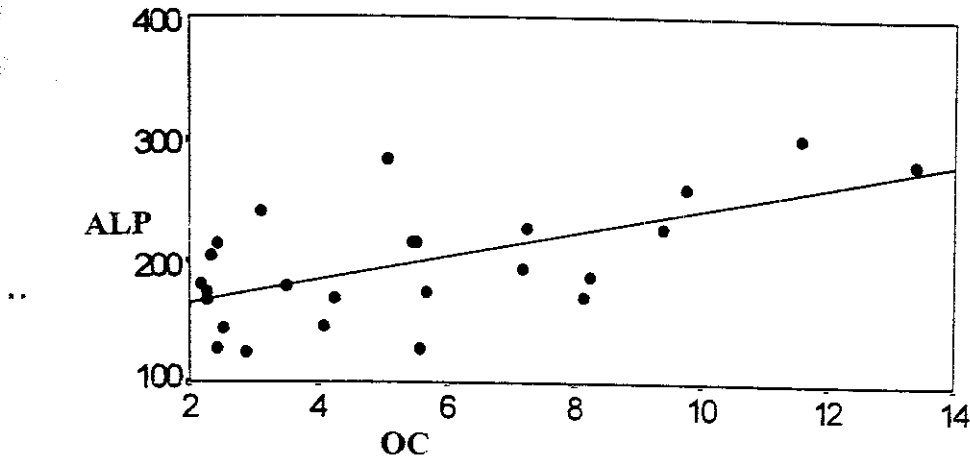
Ayrıca hasta grubunda OC ile ALP yüksekliğinin ($r=0.50, p=0.01$) ve OC ile DPD/cr'nin ($r=0.49, p<0.05$) anlamlı korelasyon gösterdiği, fakat diğer kemik metabolizması belirleyicileri arasında korelasyonun olmadığı gözlemlendi (Tablo 13, Şekil 11).

TABLO 13 . Hasta grubunda kemik metabolizması belirleyicileri arasındaki ilişki

	OC	ALP	DPD/cr	İdrar Ca
OC	1	0.50 *	0.49**	0.039
ALP		1		-0.11
DPD/cr		0.25	1	0.33
İdrar Ca				1

* $p=0.01$ ** $p<0.05$

Şekil 11. AS li olgularda ALP ve osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği



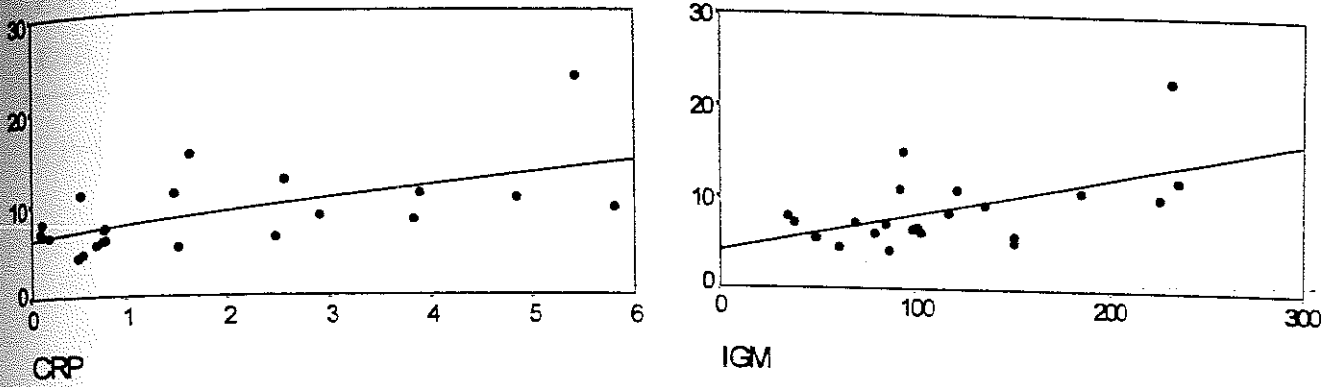
Hastaların ESR CRP Ig A ,Ig M ve Ig G değerleri ile kemik metabolizması belirleyicileri arasındaki ilişki incelendi. CRP ile ALP ($p=0.05$) ve osteokalsin ($p=0.07$) arasında zayıf ve anlamsız bir korelasyon vardı CRP ve DPD/cr atılımı arasında anlamlı bir korelasyon ($p<0.01$) saptanırken, ESR hızı ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Ig M ile yalnızca DPD/cr arasında ($p<0.05$) istatistiki anlamlı korelasyon vardı. IgA ve G ile herhangi bir ilişki tespit edilemedi (Tablo 14, Şekil 12)

TABLO 14 . AS hastalarında enflamasyon göstergeleri ile kemik belirleyicileri arasındaki ilişki

	ESR(n)	CRP	IgA	IgM	IgG
ALP	0.21	0.39*	0.24	0.34	0.15
OC	0.11	0.36 ** (25)	-0.2	0.30	0.14
İdr CA	-0.02	-0.03	-0.39†	-0.16	-0.24
İdr DPD/cr	0.31	0.53*** (23)	0.05 (22)	0.43‡ (22)	0.09

*p=0.05 **p= 0.07 ***p<0.001 †p=0.08 ‡p<0.05

Sekil 12. AS li hastalarda CRP , Ig M ve DPD/cr arasındaki korelasyon



Hastaların ESR 20 mm/h ve üzeri, CRP 0.8 g/l ve üzeri olanlarda aktif enflamasyon olduğu kabul edildi. ESR 20 mm/h üzerinde olan hastalarda kemik resorpsiyon ve formasyon belirleyicilerinin değişmediği, CRP yüksek olanlarda ise yalnızca DPD/cr oranının anlamlı olduğu saptandı (Tablo15).

TABLO 15 .AS'li olguların enflamasyon parametreleri ile ilişkisi

	ESR 20mm/h üzeri	ESR 20 mm/ h altı	CRP 0.8g/L üzeri	CRP 0.8g/dL altı
ALP (U/L)	205 ± 51(16)	187 ± 48(9)	213 ± 52(13)	183 ± 44(12)
OC (ng/mL)	5.9 ± 3.4(16)	4.5 ± 2.5(9)	6.7 ± 3.5(13)	4.2 ± 2.3(12)
İdrar Ca (mg/dl)	149 ± 114(15)	148 ± 103(8)	156 ± 125(11)	141 ± 95(12)
DPD/cr (M/mM)	9 ± 4.7(14)	8.5 ± 3.4(9)	11 ± 5** (11)	6.8 ± 2(12)

**p<0.01

Hastaların 3'ü hiç bir ilaç kullanmazken, 12'si yalnız NSAİD, 3'ü yalnız sulfasalazin(SS), 7'si ise NSAİD ve SS kullanmakta idi.Serum ALP ,osteokalsin, ve idrar DPD/cr oranı ile birlikte CRP ve ESR oranları NSAİD ve NSAİD ve sulfasalazin kullananlarda hafifçe yüksek, sadece SS alan grupta ise diğerlerinden daha düşüktü, ancak istatistiki fark yoktu (Tablo 16)

TABLO 16.Hastaların kullandıkları ilaçlarla kemik metabolizması ilişkisi

	İlaçsız(n)	NSAİD(n)	SS(n)	NSAİD+SS(n)	Toplam
ALP	186 ± 27(3)	212 ± 58(12)	148 ± 20(3)	201 ± 40(7)	199 ± 50(25)
OC	5.9 ± 2(3)	5.6 ± 3.2(12)	2.9 ± 1(3)	6 ± 4(7)	5.5 ± 3.2(25)
İdr. Ca	58.6 ± 15(2)	144 ± 129(12)	196 ± 78(3)	164 ± 85(6)	149 ± 23(23)
DPD/cr	7 ± 1.5(3)	8.5 ± 5.4(11)	7 ± 0.34(3)	11.1 ± 2.5(6)*	8.8 ± 4.1(23)
CRP	1.24 ± 1.5(3)	1.99 ± 1.7(12)	0.37 ± 0.38(3)	2.6 ± 2(7)	1.88 ± 1.7(25)
ESR	23 ± 19.7(3)	30.5 ± 24(12)	18.3 ± 11(3)	31.8 ± 22.5(7)	28.5 ± 23(25)

P=0.08

AS'li olguların yaş ve hastalık süreleri ile kemik resorbsiyon ve formasyon belirleyicileri arasındaki ilişki araştırıldığında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.Ayrıca hastalarda visüel analog skala,sabah tutukluğu ve klinik muayene bulguları ile ALP, OC, idrar Ca ve DPD/cr arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı.

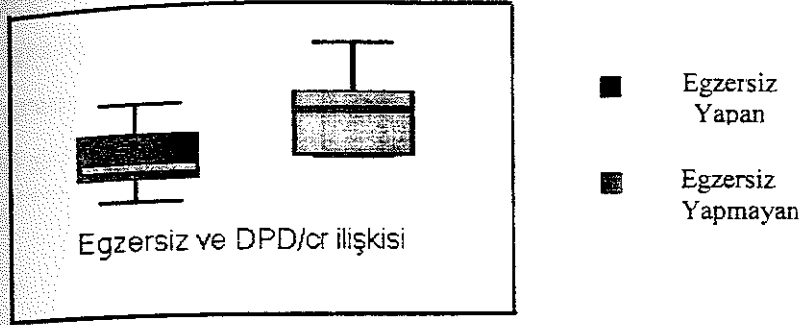
Hastaların düzenli egzersiz yapmaları ile kemik formasyon ve resorbsiyon belirleyicileri arasında ilişki incelendiğinde egzersiz yapan olgularda idrar DPD/creatinin oranının yapmayanlardan daha düşük olduğu saptandı (p≤0.05) (Tablo 17) Ancak aynı zamanda akut faz reaktanları ile düzenli egzersiz yapma sıklığı arasında da herhangi bir korelasyon tespit edilemedi.

TABLO 17:AS'li olgularda egzersiz ve kemik metabolizması ilişkisi.

	DPD/cr(nM/mM)	İdrarCa(mg/gün)	OC(ng/mL)	ALP(U/L)
Egzersiz yapan	8.2 ± 4.5(16)	154 ± 124(17)	5.5 ± 3.4(18)	205 ± 56(18)
Egzersiz yapmayan	10.1 ± 3(7)*	134 ± 46(6)	5.3 ± 2.4(7)	182 ± 4(7)

p≤0.05

ŞEKİL 13. Egzersiz yapan ve yapmayan olguların DPD/cr oranları



HLA B27 antijeni müspet olanlarla olmayanlar arasında kemik formasyon yada resorbsiyon parametreleri arasında ilişki saptanamadı (Tablo 18)

TABLO 18.HLA B27 Pozitifliği ile kemik metabolizması ilişkisi

	DPD/cr(ng/mM)	İdrar Ca(mg/gün)	OC(ng/mL)	ALP(U/L)
HLA B27 (+)	8.9 ± 2.8	180 ± 117	5.3 ± 3(14)	210 ± 50(14)
HLA B27 (-)	10 ± 7.8	86.3 ± 68	4 ± 1.7(6)	171 ± 40(6)

Sağ ve sol kalça eklemінде singh indeksi ile kemik metabolizması belirleyicileri arasında ilişki tespit edilmedi

Olguların ESR, CRP, IgA açısından singh indeksleri arasında fark yoktu Singh indeksi, total lomber skor, sindesmofit ve kareleşme sayısı, bambu kamışı sayısı ile akut faz reaktanları ve kemik metabolizması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hastalık süresi ile sağ singh indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte singh indeksinin düşük olduğu olgularda hastalık süresi daha uzundu. Solda ise singh indeksi grade 2 ve 3 olanlarda hastalık süresi anlamlı olarak artmıştı. ($p \leq 0.01$) Sağ singh indeksi grade 2, 3 olan olguların günlük sigara kullanma sayısı istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti Ayrıca her iki kalça singh indeksi arasında en düşük olan grade dikkate alınarak değerlendirildiği zaman hastalık süresi ($p \leq 0.005$) ve sigara kullanım sayısı grade 2,3 olan hastalarda daha yüksekti (Tablo 19).

TABLO 19. Singh indeksi ile hastalık süresi ve günlük sigara kullanma adedi arasındaki ilişki

	Hastalık süresi(yıl)	Sigara kullanma(adet/gün)
Sing sağ grade2,3	21.3 ± 6.1(3)*	16.7 ± 5†
Sing sol grade 2,3	22.5 ± 5.2(4)**	9.25 ± 8.3
Sing total grade2,3	22±4.6(5) ***	11.4±8.65
Sing sağ grade 4,5,6	13.2 ± 6.7(17)	6.1 ± 9.8
Sing sol grade 4,5,6	12.4 ± 6(16)	7.4 ± 10.5
Sing total grade4,5,6	11.8±5.9(15)	6.5±10.3

*p=0.085 **p≤0.01 ***p≤0.005 †p=0.06

Olguların vertebral middle/posterior, anterior/posterior ve posterior/posterior oranlarında %20 nin altındaki azalmalar fraktür olarak kabul edildi. Değerlendirmeye alınan 16 hastanın vertebra grafisinin hiçbirinde bikonkav vertebra fraktürü saptanmadı. Anterior kamalaşma dorsolomber geçiş bölgesinde gelişmişti ve oranı %25 idi. Posterior/posterior oranı %80'in altı fraktür kabul edildiği için T₆ vertebra yükseklik oranı 78.15 olan bir hastada daha kompresyon geliştiği kabul edilerek fraktür oranı %31.5'a yükselmisti(Tablo 20).

TABLO 20. AS li hastalarda vertebral Kompresyon, anterior kompresyon ve bikonkav vertebra oranı

	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	L1	L2	L3	L4	L5
Anterior komp	-	-	-	-	-	1	-	-	1	2	-	-	-	-
Kompresyon	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bikonkavite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

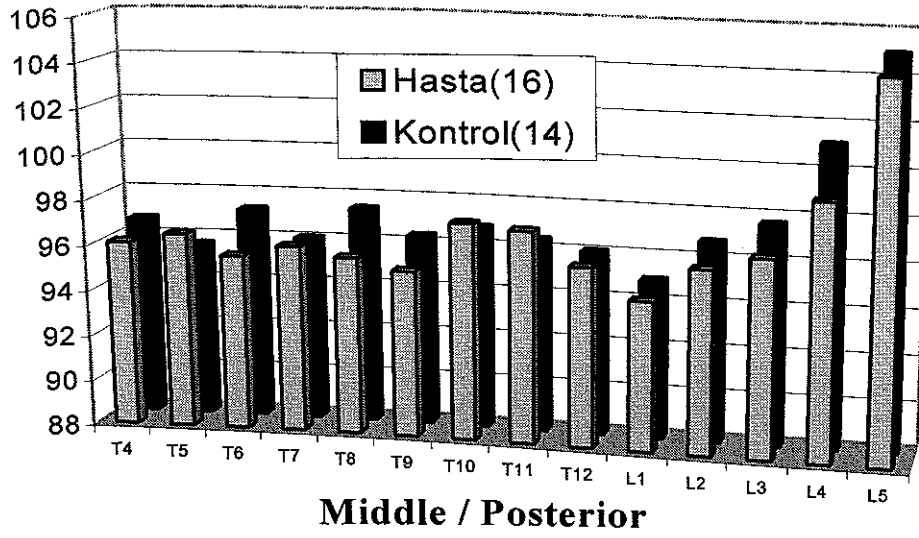
Fraktür gelişen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri incelendiğinde yaşlarının ortalamaya yakın ve 3 hastanın hastalık süresinin 6 yıldan daha kısa olduğu saptandı. Hastaların 3'ünde VAS değeri ortalamadan yüksek inspiryum/ekspiryum değerleri ortalamaya yakın idi. Yalnız bir hastanın geçmişte steroid kullanma anamnezi varken, bir hasta travma tanınılıyordu. Bir hasta dışında, tümünde ilgili vertebra etrafında sindesmotit ya da kareleşme varken, toplam skor en düşük 13, en yüksek 40 olarak bulundu. Bir hastada DPD/cr oranı yüksek, tümünde osteokalsin ortalamadan düşüktü. (Tablo 21)

TABLO 21. Fraktür saptanan hastaların demografik klinik ve biyokimyasal özellikleri.

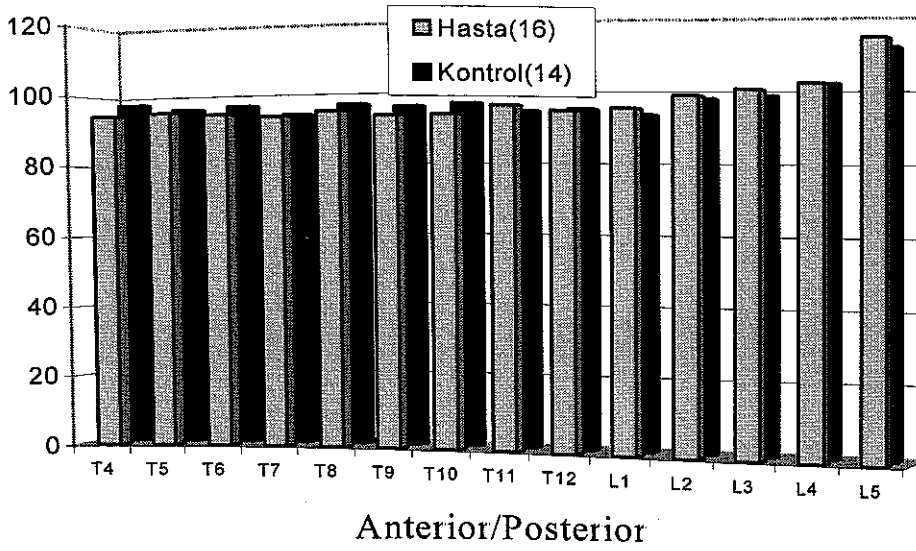
	Fraktür gelişen vertebra					Ortalama n=11
	T6	T9	T12	L1	L1	
Yaş	45	42	36	37	43	40.7 ± 4.6
Hastalık süresi	20	21	4	6	3	15.6 ± 7
Egzersiz	-	+	-	-	-	
VAS	1	8	10	5.5	2	3.55 ± 2.6
TS	32.5	32	31	30.5	32	31.3 ± 1.08
LS	11	15	12	12.5	15	11.6 ± 0.7
PYM	44	14	41	13	27	20 ± 14.6
OD	3	17	9	5	0	20 ± 14.6
İ-E	4	4.5	3.5	4.5	5	4 ± 1.5
Travma	-	-	-	+	-	
Steroid anamnezi	-	+	-	-	-	
Sindesmotit-karel. skoru	13	19	17	26	40	28.3 ± 11
İlgili vertebra skoru	0	7	2	3	3	-
CRP(mg/dl)	0.8	4.83	2.46	0.80	0.12	1.54 ± 1.4
ESR(mm/h)	25	66	54	22	4	26.4 ± 17.5
ALP(U/L)	215	175	205	146	181	197 ± 58
Osteokalsin(ng/ml)	2.45	2.28	2.35	2.52	3.51	5.5 ± 2.8
İdrar Ca (mg/gün)	27	63	141	230	300	168 ± 131
DPD/cr(ng/mM)	4.7	10.5	6.34	6.16	8.09	8.5 ± 3.3

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında T4 ve T10 anterior kompresyon; T8 ise kompresyon açısından istatistiksel azalmanın olduğu vertebralar idi ($p < 0.05, p = 0.01, P < 0.05$). Ancak bu azalma %20 nin altında değildi. Ayrıca anterior/posterior oranı hasta grubunda T4 ve T12 arasında genel olarak da azalmıştı. Middle/posterior oranları hasta grubunda azalmakla birlikte her iki grupta da istatistiksel olarak benzerdi. Ayrıca posterior/posterior aşağıdan yukarı ve yukardan aşağı algoritminde hasta ve kontrol grubu azalmaları her iki grupta da farklı oranlar gösteriyordu (Şekil 14,15).

ŞEKİL 14 . a)Hasta ve kontrol grubu vertebral middle /posterior oranı

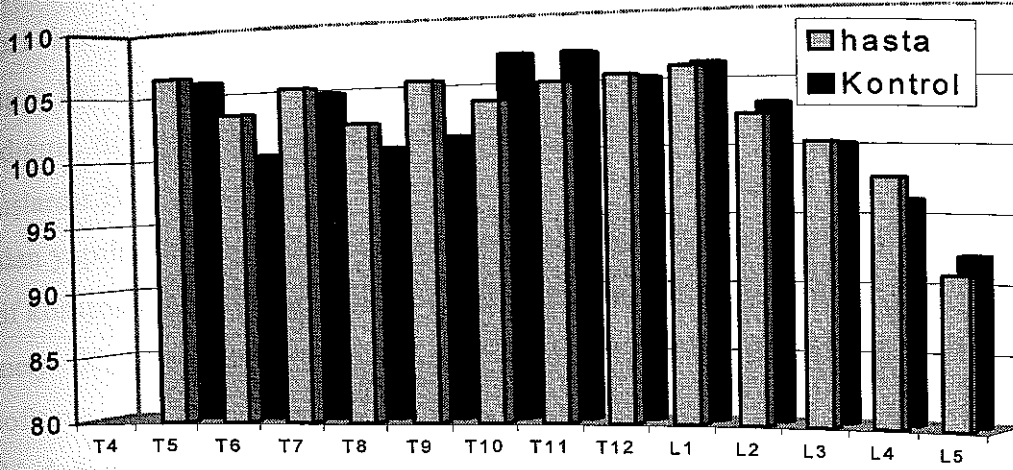


b)Hasta ve kontrol grubu vertebral anterior/posterior oranı



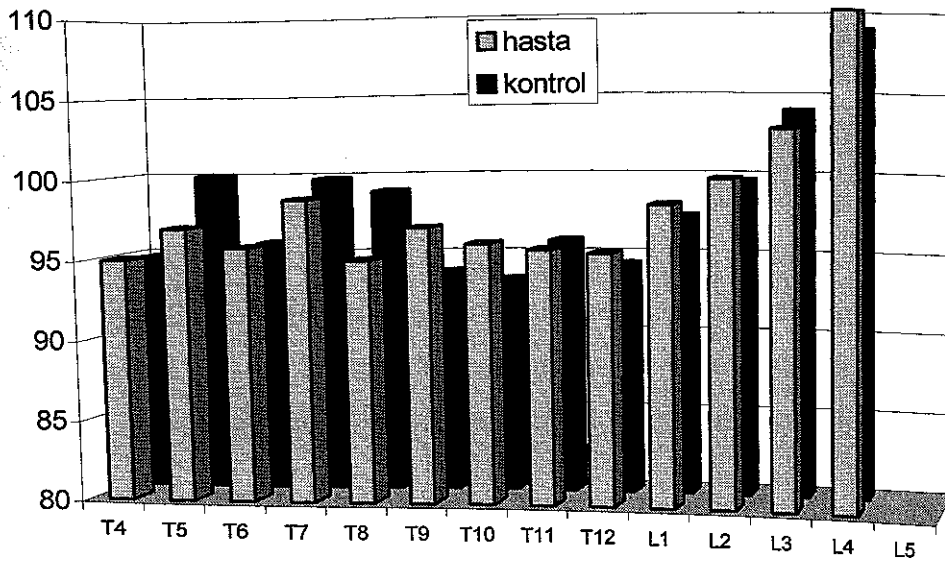
T₄ : p<0.05 T₁₀: p=0.01

Şekil 15. Hasta ve kontrol grubu olguların vertebral posterior/posterior algoritmi
a) Yukarı algoritim



Posterior / Posterior (yukarı)

b) Aşağı algoritim



Posterior / Posterior (aşağı)

T₈ : P<0.05

5. TARTIŞMA

Vertebral osteoporoz, ankilozan spondilitte (AS) hastalık süresince karşılaşılan bir tablodur. Bu tablo AS'nin geç dönemlerinde görülmekle birlikte, bazı çalışmalarda hastalığın erken dönemlerinde de lomber omurga ve femur boynunda kemik dansitesinin azaldığı, fakat ekstremitelerde dansitesinde bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir.^{4,13,21,48,106} Bu azalmanın patogenezi kemik formasyon ve rezorpsiyonunda görülen değişikliklerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalardan bazıları formasyonun azalırken rezorpsiyonun aynı kaldığını, diğer bir kısmı ise rezorpsiyonun arttığını ya da her ikisinin de değişmediği savunmuşlardır. Bu çalışmalarda genel olarak, biyokimyasal veriler ile iliak krest ve kostalardan yapılan biopsi sonuçları ve kemik yoğunluğu ölçümleri kullanılmıştır.^{44,65,94,98,59} Kantitatif kompütörize tomografi (QCT) ile vertebral santral osteopeni tespit edilirken, Dual foton enerji X ray absorpsiyometri (DEXA) ile kemik ölçümünün normal olmasında sindesmotit ve apofizer eklem füzyonu gerekçe gösterilmiştir.²¹ Ancak hiçbirinde lomber bölgedeki değişiklikleri gösteren biopsi raporları bildirilmemiştir. Biz bu çalışmamızda AS'te kemik metabolizmasının nasıl etkilendiğini saptayabilmek için rezorpsiyon ve formasyonun belirleyicilerinden olan osteokalsin (OC), alkalen fosfataz (ALP), deoksipiridinolin/kreatinin (DPD/cr) ve idrar kalsiyumu ölçümü ve bunların çeşitli klinik ve laboratuvar aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisini araştırdık.

OC ve DPD'nin ölçümü ile invaziv metotlara gerek kalmaksızın kemik metabolizması hakkında fikir edinilebilir.^{12,18} Artritik hastalıklarda piridinium çapraz bağlarının idrarda ölçülmesi hastalığın aktivitesi, kemik tutulum düzeyi ve ilaç etkinliği hakkında bilgi sağladığı önerilmiştir.⁹¹

Çalışmamızda hem kemik formasyon belirleyicileri olan OC ve ALP düzeyleri, hem de rezorpsiyon belirleyicisi olan DPD/cr'in kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptandı. Olgularda OC yüksekliğini açıklayabilecek renal fonksiyon bozukluğu yoktu.^{11,18,28} Aynı zamanda enflamasyon parametreleri kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti ve CRP ile OC ve CRP ile ALP arasında zayıf ancak anlamlı bir ilişki vardı. OC düzeyi, CRP düzeyi 0.8mg/dl'nin üzerinde olanlarda 0.8mg/dl'nin altında olanlardan daha yüksekti. Çalışmamızda OC'in anlamlı yüksek bulunmasına karşın, Franck ve arkadaşları kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardı. Ancak onların çalışmalarında, iki olgu dışında, ESR'nin normal düzeylerde olduğu bildirilmiş ve CRP ölçümleri yapılmamıştır.³² Ayrıca ESR'nin normal sınırlarda olmasının aktif hastalığı dışlamayacağı bildirilmiştir.⁶⁵ Diğer taraftan Bronson ve arkadaşları kemik formasyon belirleyicilerini kontrol grubu ile aynı

bulmuşlardır. Ancak onlar da olgularının enflamasyon parametreleri hakkında bilgi vermemişlerdir.⁸ Marhoffer ve grubu ise OC ve kemik spesifik ALP'yi kontrol grubu ile aynı oranda saptarken, ESR ve CRP ile ilişkisiz bulmuşlardır.⁶⁷ Akut faz reaktanlarının AS'in değerlendirilmesinde klinik yararları sınırlıdır. Fakat akut faz yanıtı ve kemik kaybı arasında ilişki tespit edilebilirse, gelişimin önlenmesinde stratejilere olanak tanır.⁶⁵ Bizim çalışmamızdaki OC düzeyinin yüksekliği vertebra gövdesinde enflamasyonun oluşturduğu rezorpsiyonun osteoblastik formasyonla iyileşmesi ile açıklanabilir.^{3,90} Ayrıca kronik ağrı sendromlarında da OC' in arttığı bildirilmiştir.²⁸ Ankilozan Spondilitte ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Ancak olguların hiçbirinde ALP yüksekliğinin karaciğer kaynaklı olduğunu düşündürebilecek SGPT, SGOI yada GGT yüksekliği yoktu. Ayrıca ALP ve OC arasında kuvvetli bir ilişki vardı (Şekil 11)

Metakarpal indeksin normal olmasıyla birlikte yıllık lomber kemik kaybı artışına rağmen hastalarda total vücut kemik mineralindeki artış, sindesmoitlerin mineralizasyonuna bağlanmıştır.⁸⁰ Bizim olgularımızdaki OC yüksekliği bu mineralizasyon artışına da bağlanabilir. Çünkü renal taşlarda ve aterosklerotik plaklarda gla proteininin saptanması, OC'in mineralizasyon sürecinde rol alabileceğini düşündürmektedir.²⁸ Ancak biz total sindesmoit skoru ve sindesmoit sayısı ile OC arasında bir ilişki tespit edemedik. Bununla birlikte saptanmış olan sindesmoitlerin mineralizasyonlarının tamamlanıp tamamlanmadığını bilmek mevcut yöntemlerle mümkün olamamıştır. Çünkü, eski ya da yeni hiçbir olguda omurganın tamamında bambu kamışı görünümü olmadığı gibi, yeni oluşan Romanus lezyonları ve "Shiny" bulgusu ile iyileşmenin olduğu lezyonların hepsi hastalık süresi uzun olan eski olgularda da farklı vertebral seviyelerde aynı anda bulunabiliyordu.

MacDonald ve arkadaşları hastalık aktivitesi ile kemik turnoverinin biyokimyasal belirleyicileri arasında yer alan DPD arasında pozitif korelasyon tespit ederken, formasyon belirleyicisi olan PICP'nin ESR ile kuvvetli negatif ilişkisinin olduğunu tespit etmişlerdir.⁶⁵ Bu negatif ilişki bizim verilerimizle çelişmektedir. Diğer yandan fare kemik dokusu hücre kültüründe yapılmış olan bir çalışmada OC ve ALP düzeylerinin, hücre büyümesi sırasında değişiklik göstermemekle birlikte, mineralizasyonun ilerlediği dönemlerde belirgin olarak arttığı bildirilmiştir.¹² Belki de AS'de enflamasyon bölgesinde bulunan osteoblastlar entezis bölgelerindeki granülasyon dokusunun mineralizasyonunu³ sağlamak için işlevlerini değiştirerek PICP salgılamasını azaltıp OC ve ALP salgılanmasını artırıyor olabilirler. Ayrıca posterior ligaman ossifikasyonu ile seyreden Japon hastalığında da OC ve PICP'in yüksek düzeylerde saptandığı bildirilmiştir.⁶⁸

Bir diğer enflamatuar romatizmal hastalık olan RA'te de hastalığın erken dönemlerinde

Hastalık aktivitesine bağı sistemik ve lokal kemik kaybı bildirilmiştir.⁷⁵Bazı çalışmalarda

Ke-
mik metabolizması ile akut faz reaktanları arasındaki ilişkisi hakkında yeterince açıklık getirilmediği gibi özellikle formasyon belirleyicileri hakkında da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^{26,27,35,60}

Ancak, AS'te RA'ten farklı olarak steroid kullanımı daha az sıklıktadır ve RA'te periferik eklem tutulumu ön plandayken, AS'te aksiyal tutulum hakimdir. Ayrıca cinsiyet, menapoz yaşı gibi faktörler de RA'te kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir.

DPD/cr ile ESR ve CRP arasındaki ilişki, CRP lehine daha anlamlı olarak bulunmuştur. Enflamasyonun aktif olduğu olgularda DPD/cr atılımı önemli derecede yüksekti. Bu bulgularımız Marhoffer ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur.⁶⁷

Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalarda ESR ile DPD/cr arasında korelasyon saptanamazken, DPD/cr ve CRP arasında gözardı edilemeyen ilişkinin varlığı⁶⁵, üzerinde en fazla araştırma yapılan diğer bir enflamatuar hastalık olan RA'te hastaların eklem sıvılarında ve serumda yüksek konsantrasyonda IL1- IL6'nın tespit edilmesi, bu sitokinlerin hem hepatik CRP üretimini, hem de osteoklastik resorpsiyonu artırması ile açıklanabilir.³⁶IL-1 ve mononükleer hücre faktörünün (MCF) invitro olarak insan doku kültüründe osteoblast benzeri hücrelerde kollagen ve glikozaminoglikan sentezini ve sinoviyositlerde yine glikozaminoglikan sentezini arttırarak konnektif doku metabolizmasını düzenlediği de belirtilmiştir.^{37,38}Böylece IL1'in hem resorpsiyon hem de formasyonda etkin olduğu söylenebilir. Hem RA gibi resorpsiyonun ve hem de osteoartrit gibi periartikuler formasyonun yoğun olduğu hastalıkların her ikisinde de IL'1 in sinovyal sıvıda bulunması ilginçtir.³⁸

Ig A, Ankilozan Spondilit'te yükseldiği bilinen ve özellikle sekretuar mukozalarda bulunan bir immünglobülinidir.²⁴AS'te enflamasyon bölgesindeki plazma hücrelerinin IgA, M ve G içerdiği bildirilmiştir.³Bu çalışmada olgularda immünglobülin A ile idrar kalsiyumu atılımı arasında zayıf da olsa negatif bir ilişki tespit ettik. Belki de IgA enflamatuar süreçte doğrudan etki ile mineralizasyonun temini için resorbe olan kemikten salgılanan hidroksiapatit kristallerinin periartiküler yeni entezis bölgelerinde depolanmasını temin ederek kalsiyum atılımını engelliyor olabilir. Öte yandan IgM düzeylerinin DPD /cr atılımı ile korelasyon göstermiş olması IgM'in kemik resorpsiyonunda rol alabileceğini düşündürmektedir. Waldenström makroglobülinemisi ve IgM myelomunun benzer klinik özelliklere sahip olmaları ve özellikle litik kemik lezyonu olan hastalarda IgM myelomun genellikle altta yatan hastalık olması⁶² ve bu iki hastalığında patolojik fraktüre yol

açması^{16,62} IgM yüksekliğinin AS'te de kemik resorpsiyonunun patogeneğinde rol alabileceğini düşündürebilir. Ancak bu ilişkinin varlığının kesinlik kazanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

DPD/cr'in idrarla atılımı, egzersiz yapmayan olgularda yapanlara oranla daha fazlaydı. İstirahatle DPD oranının idrarda arttığı,^{63,89} fiziksel aktivite ile azaldığı¹⁰⁹ ayrıca aerobik egzersizlerle DPD/cr oranı azalırken, anaerobik egzersizle OC ve kemik ALP ile beraber DPD/cr oranının arttığı yani turnoverin yükseldiği¹⁰⁸ bildirilmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde DPD/cr atılımını açıklayabilecek anaerobik sistemleri kullanmayı gerektirecek kadar yoğun ve zorlu aktivite olmadığı gibi, resorpsiyonu açıklayabilecek immobilizasyon da yoktu. Ayrıca egzersiz yapanların akut faz reaktanları ile yapmayanları arasında anlamlı farklılık yoktu. Özellikle omurgaya yönelik egzersizlerin o bölgede enflamasyonun kemik metabolizması üzerine olan resorptif etkilerini engellediği sonucu çıkarılabilir. Ancak bu konu ile ilgili daha geniş çalışmalar yapılmalıdır. Immobilizasyonun maymunlarda, ligamentöz yapışma yerlerinde hızlı trabekül kaybı yaptığı bildirilmiştir.⁴⁴ Aynı şekilde spinal kasların egzersiz yapan grupta daha fazla gelişerek omurga kemik kitlesi üzerinde protektif etkisinden bahsedilebilir. Öte yandan egzersiz yapmayan olguların OC düzeylerini, yapan gruptan daha farklı tespit edemedik. Vertebra osteoartritinde AS'e göre ağrı azdır, ancak hareket kısıtlılığı mevcuttur. Kas gücü nispeten normal sınırlarda olmasına karşın enflamatuar ağrı ve kas gücünün azalmış olması, AS'te bu hastalara göre vertebra üzerindeki mekanik streslerin azalmasına ve buna bağlı olarak kemik formasyonunun uyarılmasının azalmasına sebep olur.⁴⁴ Bu bulgunun doğal sonucu egzersiz yapmayan olgularda OC'in azalacağı varsayımını doğurur. Oysa bizim hastalarımızda OC düzeyi omurgaya yönelik egzersizlerin yapıp yapılmamasından etkilenmediği gibi, iki grup arasında enflamasyon parametreleri ve sindesmofit skorları açısından da fark yoktu. OC'in bu yüksekliği entezis bölgelerinin osteoblastik aktivite artışı ile ossifikasyonuna bağlanabilir.

Enflamasyonun en sık gözleendiği bölge olan spinal kolumnanın incelenmesinin mümkün olabildiği tek çalışma Aufdermor'un AS'li bir hastada yaptığı otopsi çalışmasıdır. O. vertebra gövdelerinde korteksin birçok bölgede kaybolduğunu, skar ve granülasyon dokusunun osteoklastik rezorpsiyon ve yeni kemik formasyonu ile gelişen woven kemik ile iyileştiğini gözlemiştir. Kemik formasyonunun enflamatuar reaksiyonun azaldığı bölgelerde arttığını ve buralarda çok az lenfosit infiltrasyonunun olduğunu bildirmiştir. Bu bölgelerde yeni kemik formasyonu, osteitisin (enflamasyon) bir komponenti olarak gözlemlenmiştir.³ Ayrıca sindesmofit oluşumu da ligamanların yapışma yerinde gelişen erozyonun yeni kemik

formasyonu ve kalsifikasyonu ile iyileşmesiyle açıklanmıştır.⁹⁰ Bizim hastalarımızdaki sindesmotit oluşumu ve OC'in artışı bu patolojik bulgularla açıklanabilir.

Yine AS'li hastalarda iliak krest ve kostalardan yapılan tetrasiklin işaretli kemik biyopsi çalışmalarında, kemik resorpsiyonu artışından çok formasyonun azaldığı⁹⁸ veya formasyon normal ya da düşükken resorpsiyonun normal ya da artmış olduğu⁴⁴ bildirilmiştir. Ancak kosta ve iliak krest primer olarak lezyonun olduğu bölgeler olmadığı için enflamasyon gelişen bölgelerde resorpsiyon ve formasyonun, yani kemik turnoverinin arttığı, enflamasyondan uzaktaki bölgelerde ise sitokinlere bağlı olarak turnoverin resorpsiyon lehine arttığı düşünülebilir.

OC ve ALP yüksekliğinde olduğu gibi DPD/cr atılımının artışı ile visuel analog skala, lomber shober, torakal shober, oksiput duvar mesafesi, parmak yer mesafesi gibi klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

AS'te erken kemik kaybı nedeni olarak TNF'yi kodlayan gen ile HLA-B lokusunun 6. kromozomunun kısa kolunda bitişik yerleşmiş olmaları ve B27 pozitif olanlarda bu genlerin etkileşimlerinden söz edilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca AS ile birlikte osteogenezis imperfekta da bulunan bir ailenin tüm fertlerinde kemik kaybı HLA-B27'nin varlığı ile açıklanmıştır.³⁰ Ancak bizim hastalarımızda HLA-B27 antijeni ve kemik metabolizması belirleyicileri arasında bu teoriyi destekleyebilecek hiçbir ilişki tespit edilemedi. Yine Khan ve arkadaşları HLA-B27 pozitif ya da negatifliğinin hastalığın kliniğini etkilemediğini bildirmişlerdir.⁵³

AS'li hastalarda, terminal ileum ve ilioçekal valv tutulumunun olduğu¹⁷ ve intestinal sublinik tutulumuna bağlı kalsiyum ve D vitamini absorpsiyonunu bozabileceği ve NSAİD kullanımı olsun ya da olmasın intestinal permeabilite değişikliklerinin bulunabileceği bildirilmiştir.⁹⁸ Bazı çalışmalarda tespit edilen PTH yüksekliği endorganın duyarlılık kaybı²² ve kalsiyum kaybına sekonder Tip 2 osteoporoz gelişimiyle (ki hasta grubunda idrar kalsiyum atılımı bildirilmemiştir) açıklanmıştır.³² Ancak çalışmamızdaki olguların PTH değerleri, serum kalsiyum, fosfor ve idrar kalsiyum atımları genel olarak normal sınırlarda sınırlarda saptandı.

Yalnızca sulfasalazin kullanan iki hastada CRP ESR değerleri ile resorpsiyon formasyon belirleyicileri, anlamsız olmakla birlikte diğerlerinden daha düşük, NSAİD ve sulfasalazin (SS) kombinasyonu kullananlarda ise diğer gruplardan daha yüksek tespit edildi. Bu yükseklik DPD/cr atılımında daha anlamlı idi (Tablo 16). Bundan dolayı hastalık aktivitesi azaldığı için SS kullanımında kemik resorpsiyon ve formasyonunun azaldığı

düşünülebilir. Fakat çalışmamızdaki tek başına sulfasalazin kullanan hasta sayısının yeterli olmadığı gözardı edilmemelidir

Kronik enflamatuvar süreçte lokalize kemik resorpsiyonu ilerlemiş hastalığın bulgularındandır. IL-1, TNF α ve β bradikinin, trombin PGE₂ parankrin mekanizma ile enflamasyon komşuluğundaki osteoklastları stimüle etmektedir.⁹⁵ Ayrıca polimorf nüveli lökositlerden ve enflamasyonda sinovyal sıvıdan¹⁰⁷ salınan LB4 ün invitro ve invivo olarak osteoklastik kemik resorpsiyonunu arttırdığı^{31,33,70} SS'in invitro olarak IL-1'in başlıca salınım yeri olan mononükleer hücrelerin¹⁰ mitojenlere yanıtını⁹⁷ ve LB4'ü inhibe ettiği¹⁵ bildirilmiştir. Yukarıdaki bildirimlerin ışığında, NSAİD ve SS'i birlikte kullanan olgularda kemik formasyon ve resorpsiyonunu açıklayabilmek güçtür. Bu kombinasyon hastalık şiddeti nedeniyle seçilmiş olduğu ve hastalarda enflamasyonu baskılamadığı şeklinde yorumlanabilir ve bu bağlamda DPD /cr atılımı ve OC'ndeki hafif yükseklik açıklanabilir.

Fare kemik hücre kültürlerinde, indometazin ve flurbiprofenin IL-1 β ve bradikinine bağlı kalsiyum salınımını inhibe ettiği, ancak PIH ve lökotrienlere bağlı resorpsiyonu engellemediği gösterilmiştir¹⁰⁷ Ancak çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde PIH yüksekliği olmadığı için resorpsiyonu buna bağlayamayız. Öte yandan IL-1'in prostaglandinden bağımsız olarak resorpsiyon yaptığı ve indometazinin IL-1'e bağlı resorpsiyonu engellemediği yönünde görüşler de vardır.^{37,38} NSAİD'in RA'li hastalarda OC sirkulasyonunu etkilemediği de bildirilmiştir²⁷ AS'te ilaç kullanımının etkileri daha geniş hasta gruplarında çalışılarak bu konuya açıklık kazandırılabilir.

Sigara kullanımı sıklığı ile kemik resorpsiyon ve formasyon belirleyicileri arasında bir korelasyon tespit edemedik. Ancak sigara içenlerde, L₃ vertebra kemik mineral yoğunluğunun hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da hasta sayısı yeterli oranda olmadığı gibi, sigara kullanımı ile biyokimyasal belirleyiciler arasında ilişki araştırılmamıştır.⁸ Singh indexi düşük olan hastalarımızda günlük sigara kullanımı daha fazla idi. Sigara kullanımı ile vertebra yükseklikleri arasında bir ilişki tespit edemedik. Böylece sigaranın, belki de yalnızca apendikuler kemik üzerinde etkisinin olduğu sonucuna varılabilir. Diğer yandan erkeklerde kemik kaybının özellikle kalça fraktürlerine neden olması⁷⁴ sigara kullanımı ile ilişkili olabilir.

Vertebra fraktürü gelişen hastaların üçünde hastalık süresi on yıldan azken, singh indeksinin osteoporoz sınırında olduğu vakaların hastalık süresi yirmi yıldan daha uzundu (Tablo19.21). Vertebra fraktürü gelişen ve hastalık süresi ortalamasının üzerinde olan hastalarda fraktürün ne zaman geliştiği anlaşılamadı. Belki de bu fraktürler on yıldan önce

gelişmişti ve daha önce grafileri alınmadığı için tespit edilememiştir. Bu bulguların ışığında apendiküler kemik kaybının hastalık süresi ve sigara alımından etkilendiği, vertebral kemik kaybının ise, Will ve arkadaşlarının bildirdiği gibi, primer patolojik olay¹⁰⁶ olduğu düşünülebilir. Fakat Singh indeksi grade 2,3 olan hasta sayımızın yeterli olmadığı gözardı edilmemelidir. Sakroiliak eklem skleroz yanıtı gelişimi osteoblastik aktivite artışı ile açıklanmıştır.⁸⁴ Olgularda sakroiliak eklem skoru grade 2 ve 3 olanlarda aktivitenin devam ettiği varsayılabilir. Ancak tıpkı sindesmotit ve erozyon gelişiminde resorpsiyon, formasyon ve mineralizasyonun hangi evrede olduğunu bilemediğimiz gibi sakroiliak eklemdaki enflamasyonun bitip bitmediğini konvensiyonel grafilerle tahmin etmek de güçtür. Nükleer scan görüntüleme yöntemleri, kemik formasyonunun arttığı bölgelerde radyoaktif maddenin tutulumu ile osteoblastik aktivite hakkında fikir verebilir.⁸⁶

AS'te vertebra fraktürü sıklığı %10-50 arasında bildirilmiştir.^{13,79,94,101} Bizim hastalarımızda da oran %31.5 idi

T₆'da kompresyon fraktürü tespit edilirken anterior kamalaşmalar ise torakolomber geçiş bölgesinde idi (Tablo 20). Hastalarda T₄-L₅ vertebra aralığından yapılan ölçümde anterior/posterior vertebra yüksekliğinin torakal ve torakolomber bölgede azaldığı ve bu azalmanın T₄ ve T₁₀'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Şekil 14) Bikonkavite fraktürü ise hiçbir hastada gözlenmedi. Kompresyon fraktürü ise T₈'te vardı (Şekil 15). Bu değerler sindesmotit skoru ve sayısı ile ilişkili bulunamadı. Ancak anterior kamalaşma gelişen dört hastada o vertebra etrafında sindesmotit yada tam köprüleşme varken, kompresyon bulunan vertebra çevresinde hiçbir lezyon yoktu. Fraktür gelişen hastaların toplam sindesmotit, kareleşme ve köprüleşme skorları tüm hastaların ortalamasına daha yakın ya da yüksek saptandı (Tablo 21). Anterior yerleşimli sindesmotitlerin vertebral anterior kompresyondan koruduğu hipotezinin⁵⁸ aksine, belki de o bölgede gelişen sindesmotit ve köprüleşmeler, hareket esnasındaki kompressif güçlerin ve özellikle ağırlık merkezinin yönünü değiştirerek fraktüre neden olmuş olabilir. Özellikle erozyon ve sindesmotit gelişen bölgede fraktür gelişiminin bir diğer nedeni lokalize vertebral kemik kaybının daha fazla artmış olması olabilir. Çünkü erozyon ve sindesmotitin bulunduğu bu bölgeler kemik resorpsiyonuna neden olan enflamasyonun gelişimini takiben gelişmektedirler. Dilşen'in yaptığı çalışmada osteoproz ile hastalık süresinin doğrudan ilişkisi olduğu ancak yaşın fraktür gelişimini etkilemediği bildirilmiştir.⁴⁴ Ancak bizim 3 hastamızın hastalık süreleri on yılın altındaydı. Fakat bizim çalışmamızda hastalık süresi ile fraktür gelişmesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, hasta sayısının yeterli ve olguların yaşı 50'nin üzerinde olmadığı için, sağlıklı sonuç vermeyebilir. Çünkü senilitenin yaratacağı

kemik kaybının katkısını gözardı edemeyiz. Bizim yaptığımız ve bu konu ile ilgili yapılmış olan pek çok çalışmada^{8,13,59,79,80} servikal bölge değerlendirilmediği için servikal vertebralarda fraktür insidansı hakkında net fikirler elde etmek güçtür. Oysa 22 fraktürden 19'unun servikal bölgede ve bunların 15'inin de minör travma nedeniyle olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Servikal bölgede hiç de küçümsenmeyecek oranda fraktürlerin olması nedeniyle, AS'te sadece lomber ve torakal kemik ölçümlerinin servikal vertebra kemik yoğunluğunu yansıtmadığı düşünülebilir. Bununla birlikte normal koşullarda daha hareketli olan servikal omurganın, hastalığın ileri dönemlerinde, sindesmofit ve köprüleşmeler nedeniyle yaralanmalara daha yatkın olması da doğaldır.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda, AS'te kemik metabolizmasının hem resorpsiyon hem de formasyon lehine arttığını ve bu artışın özellikle akut faz reaktanı olan CRP ile korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Oysa AS'te arttığı bilinen bir diğer akut faz reaktanı olan IgA'nın ise yalnız kalsiyum atılımı ile zayıf da olsa negatif korelasyon göstermesi bu immunglobulinin AS'te kemik formasyonunun mineralizasyon fazında, yani sindesmofit kalsifikasyonunda rolü olabileceğini düşündürdü. Ig M'in DPD atılımı ile olan ilişkisi, bizi bu immunglobülinin resorpsiyonda rolü olabileceği sonucuna götürdü. ESR hızının düşük ya da yüksek olmasının kemik resorpsiyonu ve formasyonu hakkında fikir veremeyeceği sonucuna vardık. Ayrıca sadece sülfasalazin kullanan hastalarda kemik formasyon ve resorpsiyon belirleyicileri ile CRP miktarının en düşük olması nedeniyle bu ilacın kemik metabolizması üzerine etkisinin enflamasyonu baskılayabilmesi ile paralel olduğu sonucuna varıldı. Omurgaya spesifik egzersizler resorpsiyonu azaltıyor gibi gözükmektedir. Bu çalışmada hastalık süresi ve yaş kemik turnoverini etkilememiştir. Belki daha yaşlı AS'li popülasyonda senil osteoporoz da tabloya eklenerek kemik metabolizmasını değiştirebilir.

Özetle; osteoporoz yaşlı popülasyonda olduğu kadar, AS gibi romatizmal hastalıklarda da önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu hastalıkta kemik turnoverinin ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenebilmesi ve kemik kaybı önlenirken, entezislerin kalsifikasyonuna katkıda bulunmayacak hatta kalsifikasyonu engelleyebilecek tedavi yaklaşımlarının şekillenebilmesi için önemli kanıtlar sağlayacak olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Ankilozan spondilit erkeklerde kemik kitlesi kaybına neden olabilen enflamatuvar bir hastalık olup, işgücü kaybı ve sakatlık beklenen sonuçlardır. Bu sakatlık ve iş gücü kaybında vertebral fraktürler ve beraberinde getirdiği medulla spinalis yaralanmalarının rolü küçümsenmemelidir. Hastalıkta gelişen kemik kaybının nedenlerinin tespiti ile bu kaybın önlenmesi mümkün olabilir. AS'te kemik resorpsiyonu ve formasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiş ve olguların klinik özellikleri ve hastalık aktivitesi hakkında yeterli bilgi verilmemiştir. Öte yandan bu çalışmaların sonuçları ile sindesmotit oluşumu ve kalsifikasyonların gelişimi hakkında fikir edinebilmek mümkün olamamıştır.

Daha önce de belirtildiği gibi; çalışmamız, ankilozan spondilitte kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicilerini ve bunların hastalık aktivitesi ve hasta özellikleri ile olan ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla planlanmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz:

* Hastaların kemik resorpsiyon ve formasyon belirleyicilerinin kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı. Diğer yandan osteoklastik aktivite belirleyicisi olan deoksipiridinolin ile osteoblastik aktivite belirleyicisi olan osteokalsin arasındaki anlamlı ilişki resorpsiyona neden olan enflamasyonun formasyon ile iyileştiği yönünde fikir vermektedir. Ayrıca özellikle akut faz reaktanları ile resorpsiyon belirleyicileri arasındaki kuvvetli ilişkinin olması ve formasyon belirleyicileri ile zayıf da olsa ilişkinin varlığının saptanmış olması kemik turnoverinin resorpsiyon lehine arttığını düşündürürken, ligaman kalsifikasyonunun etiopatogenezi hakkında da fikir vermektedir.

* Hastalık esnasında arttığı bilinen immünglobülinler turnoverin resorpsiyon ve mineralizasyon fazlarında etkili olabilirler. HLA-B27 antijeninin varlığı ya da yokluğunun resorpsiyon üzerinde rolü olmadığı, enflamasyonun şiddeti ve enflamasyona neden olan ya da enflamasyon sonucunda ortaya çıkan bazı maddelerin etkili olabileceği yönünde bir fikir ortaya çıkmaktadır.

* Omurgaya yönelik seçici egzersizlerin DPD atılımını engellediği, ancak osteokalsin miktarını, dolayısıyla kalsifikasyon gelişim sürecini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

* Anterior kompresyon fraktürü gelişen hastalarımızda hastalık süresinin on yıldan daha kısa olması, kemik resorpsiyonunun hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

* Kullanılan ilaçların özellikle sulfasalazinin resorpsiyonu azaltıcı yararları olup olmadığı-nın, bu vesile ile sitokinlerin yanı sıra lökotrienlerin de hastalık süresince gelişen patolojik kemik kayıplarında rollerinin bulunup bulunmadığının irdelenmesi gerektiği kanısındayız.

* Fraktür gelişen hastalarda ilgili vertebralar etrafında sindesmofit oluşumlarının bulun-ması, o bölgede lokalize kemik kaybının diğer bölgelere nazaran daha fazla artmış olabileceğini düşündürmektedir.

* İliak krest ve kostalar gibi, primer enflamasyondan daha uzak bölgelerden yapılan işaretli kemik biyopsileri omurga ve sakroiliak bölgedeki kemik metabolizması hakkında fikir vermiyor gibi gözükmektedir. Turnoverin bu bölgelerde hangi aşamada olduğu hakkında bilgi edinebilmek için DPD, PICP ve osteokalsin gibi metabolizma belirleyicileri aynı anda çalışılarak tedavi konusunda fikir birliği oluşturulabilir. Bu amaçla, osteoblastik aktivite hakkında fikir verebilen nükleer görüntüleme yöntemleri de kullanılarak daha güvenli sonuçlar elde edilebilir.

7. ÖZET

Hastalık sürecinde ortaya çıkan vertebra fraktürleri ve ağrı nedeniyle sakatlık ve işgücü kaybına neden olan Ankilozan Spondilit'te, kemik metabolizması değişiklikleri ve bunun etkenleri net olarak ortaya konulabilirse, yeni ve uygun tedavi yaklaşımlarının tespiti mümkün olabilecektir. Ancak bugüne değin yapılmış olan araştırmalarda, Ankilozan Spondilitte kemik metabolizması incelenirken histokimyasal çalışmalara da ağırlık verilmiş olmasına rağmen, kemik biyosileri primer olayın geliştiği omurga yada sakroiliak bölgeden yapılmamıştır. Ayrıca tüm bu biyokimyasal ve histokimyasal çalışmalarda elde edilen sonuçlar hastalıktaki yeni kemik oluşumlarının mekanizmalarını açıklamamaktadır.

Bu amaçla planlanan çalışmamızda, 25 Ankilozan Spondilit'li ve 19 sağlıklı olguda kemik metabolizmasının belirleyicileri, hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ve aralarındaki ilişkiler açısından çalışıldı. Hasta grubunda osteokalsin, alkalin fosfataz ve deokspiridinolin/kreatinin oranı kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi. Bunların C-reaktif protein, IgA ve gM gibi enflamasyon parametreleri ile korelasyon gösterdiği, egzersiz ve ilaç kullanımından etkilendiği saptandı; ancak HLA B27 antijeni, klinik muayene bulguları, yaş ve hastalık süresinden etkilenmediği tespit edildi.

Elde edilen bu sonuçlar, Ankilozan Spondilit'teki kemik metabolizmasında hem formasyonun hem de resorpsiyonun artmış olduğu ve resorpsiyondaki artışın enflamasyonla yakından ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle, enflamatuvar süreçte gereğinde antiresorptif ajanların tedaviye ilave edilmesi ve daha yoğun ve planlı egzersiz programlarının uygulanması ile kişilerin karşılaşabileceği komplikasyonların şiddetinin azaltılabilmesi mümkün olabilir.

REFERANSLAR

- 1-Arnett FC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, ed. Arthritis, a textbook of rheumatology. Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1997; 1197-1208.
- 2-Arpacioğlu O. Seronegatif Spondilartritler. Ankara: Desen Matbaacılık, 1991; 12-23.
- 3-Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1989; 48: 628-631.
- 4-Ball GV. Ankylosing Spondylitis. In Daniel McCarty ed. Arthritis and allied conditions Philadelphia. London. Lea & Febiger Co., 1993; 1051-1060.
- 5-Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. Radiographic Diagnosis of Sacroiliitis. Are Sacroiliac Views Really Better? *J Rheumatol*, 1998; 25: 2395-401.
- 6-Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Möller E. HLA-B27: An important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *AJM*, 1988; 85: 12-18.
- 7-Blackburn WD, Alarcon GS, Ball GV. Evaluation of patients with back pain of suspected inflammatory nature. *AJM*, 1988; 85: 766-770.
- 8-Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 1998; 25: 929-935.
- 9-Canalis E. Regulation bone remodeling. In: Favus MJ., ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven CO., 1993; 33-41.
- 10-Clegg DO. Sulfasalazine. In: McCarty DJ, Koopman WJ., Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 637-643.
- 11-Coen G, Mazzaferro S, Bonucci E, Taggi F. Bone GLA protein in predialysis chronic renal failure. Effects of 1,25(OH)₂D₃ administration in a long-term follow-up. *Kidney International*, 1985; 28: 783-790.
- 12-Collin P, Nefussi JR, Wetterwald A, Nicolas V. Expression of collagen, osteocalcin, and bone alkaline phosphatase in a mineralizing rat osteoblastic cell culture. *Calcif Tissue Int.*, 1992; 50: 175-183.
- 13-Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *Journal of Rheumatology*, 1994; 21: 1877-1882.

- 14-Coppin HL,McDevitt HO.Absence of polymorphism between HLA-B27 genomic exon sequences isolated from normal donors and ankylosing spondylitis patients *The Journal of Immunology*,1986;137:2168-2172.
- 15-Day RO.Pharmacologic approaches:SAARD-1 In:Klippel JH, ed.*Rheumatology*. Philadelphia Mosby Co.,1994;12:1-10.
- 16-De Gramont A,Grosbois B,Michaux JL,Peny AM.IgM myeloma:6 cases and a review of the literature.*Rev Med Interne*.,1990;11:13-18.
- 17-De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy *Gastroenterology*,1989;96:339-344.
- 18-Delmas PD.Markers of bone formation and resorption. In:Favus MJ., ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia:Lippincott-Raven CO., 1993; 108-111
- 19-Delmas PD,Schlemmer A,Gineyts E,Riis B.Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis.*Journal of Bone and Mineral Research*,1991;6:639-644.
- 20-Dequeker J.Bone structure and function. In:Klippel JH.,ed.*Rheumatology*. Philadelphia Mosby Co.,1994;30:1-12.
- 21-Devogeleer JP,Maldague B,Malghem J,De Deuxchaisnes CN.Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis.*Arthritis and Rheumatism*,1992;35:1062-1067.
- 22-Dunham J,Bourke BE,Bitensky L,Chayen J.Circulating levels of biologically active parathyroid hormone in rheumatic diseases.*Annals of Rheumatic Diseases*,1982;41:569-573.
- 23-Eastell R,Calvo MS,Burritt MF,Offord KP.Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conversation in type I osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,1992;74:487-494.
- 24-Ebringer A.Ankylosing spondylitis is caused by Klebsiella *Rheumatic Disease Clinics of North America*,1992;18:105-121.
- 25-Ebringer A, Baines M,Pteszynska T.Spondyloarthritis,uveitis,HLA-B27 and Klebsiella *Immunological Reviews*,1985;86:101-115.
- 26-Eggelmeijer F,Papapoulos SE,Westedt ML,Van Paassen HC.Bone metabolism in rheumatoid arthritis;relation to disease activity.*British Journal of Rheumatology*, 1993;32:387-391.
- 27-Ekenstam E,Ljunghall S,Hallgren R.Serum osteocalcin in rheumatoid arthritis and other inflammatory activity arthritides:relation between inflammatory activity and the effect of

glucocorticoids and remission inducing drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1986;45:484-490.

28-Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: Assessment of bone turnover. *Endocrine Reviews*, 1988;9:437-449.

29-Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: Correlation with bone histomorphometry. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1993;8:127-132.

30-Escalante A, Beardmore TD. Decreased bone mineral density in HLA-B27 positive members of a family with osteogenesis imperfecta. *Journal of Rheumatology*, 1993;20:320-324.

31-Franchi MC, Saffar JL. The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. *Bone*, 1995;17:185-191.

32-Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1993;52:343-346.

33-Garcia C, Boyce BF, Gilles J, Dallas M. Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*, 1996;11:1619-1627.

34-Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assesment using a semiquantative technique. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1993;8:1137-1148.

35-Gevers G, Devos P, De Roo M, Dequeker J. Increased levels of osteocalcin in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, 1986;25:260-262.

36-Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder R, Emery P. Generalised bone loss in patient with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1994;344:23-27.

37-Gowen M, Mundy GR. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon- γ on bone resorption in vitro. *The Journal of Immunology*, 1986;136:2478-2482.

38-Gowen M, Wood DD, Ihrle EJ, McGuire MKB, Russell RGG. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Letters to Nature*, 1983;306:378-380.

39-Gran JT, Husby G. Ankylosing Spondylitis in Women. *Seminers in Arthritis and rheumatism*, 1990;19:303-312.

40-Gran JT, Husby G. Prevalance and Demography In : Klippel JH. Ed. *Rheumatology*. Philadelphia Mosby Co., 1994;3:24:1-6.

41-Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Collado A. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol*, 1997;24:912-915.

- 42-Guyton A. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Tıbbi Fizyoloji İstanbul Merk yayıncılık/Saunders,1988;1355-1379
- 43-Hahn HB. Osteopenic bone disease. In:Koopman WJ. ed Arthritis, a textbook of rheumatology. Baltimore. Williams and Wilkins Co.,1997;2203-2231.
- 44-Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. Clinical Orthopaedics and Related Research,1971;59-63.
- 45-Haslock I. Ankylosing Spondylitis:Management In:Klippel JH Ed Rheumatology .Philadelphia. Mosby Co.,1994;3.29:1-10.
- 46-Holick MF, Krane SM Calcium, Phosphorus, and Bone Metabolism: Calcium regulating hormones. In: Fauci ed Harrison's principles of internal medicine International edition. McGraw-Hill Co,1998;2214-2227.
- 47-Houssiau FA, Devogeleer JP, Van Damme J, De Deuxchaisnes CN. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. Arthritis and Rheumatism,1988;31:784-788.
- 48-Hunter T, Dubo HIC. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism,1983;26:751-759.
- 49-Khan MA .Ankylosing Spondylitis: Clinical features In: Klippel JH. Ed. Rheumatology .Philadelphia. Mosby Co.,1994;3.25:1-10.
- 50-Khan MA, Kellner H. Immunogenetics of spondylarthropathies. Rheumatic Disease Clinics of North America,1992;18:837-864.
- 51-Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis and Reiter's Syndrome. Annals of Internal Medicine,1982;96:70-76.
- 52-Khan MA, Kushner I. Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis. Arthritis and Rheumatism,1979;2:784-786.
- 53-Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism,1977;20 :909-911
- 54-Khan MA, Kushner I, Braun WE. A subgroup of ankylosing spondylitis associated with HLA-B7 in American blacks. Arthritis and Rheumatism,1978;21:528-530.
- 55-Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondylarthropathies. Rheumatic Disease Clinics of North America,1990;16:551-579.
- 56-Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondylarthropathies. Seminars in Arthritis and Rheumatism,1990;20:107-113.

- 57-Kidd BL, Cawley MID. Delay in diagnosis of spondylarthritides. *British Journal of Rheumatology*, 1988;27:230-232
- 58-Lahesmaa R, Skurnik M, Granfors K, Möttönen T. Molecular mimicry in the pathogenesis of spondylarthropathies. A critical appraisal of cross-reactivity between microbial antigens and HLA-B27. *British Journal of Rheumatology*, 1992;31:221-229
- 59-Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF. Skeletal status of men early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med*, 1997;103:233-241.
- 60-Lems WF, Jacobs JWG, Van Den Brink HR, Van Rijn HJM. Transient decrease in osteocalcin and markers of type 1 collagen turnover during high-dose corticosteroid pulse therapy in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, 1993;32:787-789.
- 61-Lipsky PE. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis. In: Klippel JH, Ed. *Rheumatology*. Philadelphia, Mosby Co., 1994;3:26:1-6.
- 62-Longo DL. Plasma cell disorders. In: Isselbacher KJ. *Harrison's Principles of internal medicine*, McGraw-Hill Co., 1994;1618-1625
- 63-Lueken SA, Arnaud SB, Taylor AK, Baylink DJ. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness. *J Bone Miner Res*, 1993;8:1433-1438.
- 64-Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1986;62:1056-1058
- 65-MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *British Journal of Rheumatology*, 1997;36:50-53.
- 66-Marcus R. Understanding the functional and structural basis of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*, 1991;2:53-58.
- 67-Marhoffer W, Stracke H, Masoud I, Scheja M. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patient with active Ankylosing Spondylitis. *Ann-Rheum-Dis*, 1995;54:556-559
- 68-Matsui H, Yudoh K, Tsuji H. Significance of serum levels of type 1 procollagen peptide and intact osteocalcin and bone mineral density in patients with ossification of the posterior longitudinal ligaments. *Calcif Tissue Int*, 1996;59:397-400.
- 69-McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, Robins SP. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Annals of the Rheumatic Disease*, 1992;51:648-651
- 70-Meghji S, Sandy JR, Scutt AM, Harvey W, Harris M. Stimulation of bone resorption by lipoxygenase metabolites of arachidonic acid. *Prostaglandins*, 1988;36:139-149

- 71-Mundy GR. Bone resorbing cells In:Favus MJ., ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism Philadelphia. Lippincott-Raven Co.,1993; 25-32.
- 72-Mundy GR. Peptides and growth regulatory factors in bone Rheumatic Disease Clinics of North America,1994;20:577-588.
- 73-Norman AW, Henry HE. Vitamin D: Metabolism and mechanism of action In:Favus MJ., ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism Philadelphia:Lippincott-Raven Co., 1993; 63-70
- 74-Orwol ES, Bliziotis M. Heterogeneity in osteoporosis: men versus women Rheumatic Disease Clinics of North America,1994;20:671-689
- 75-Pitt P, Compston J, Salisbury J, Moniz C. Systemic bone changes accompanying early rheumatoid arthritis in patients treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs alone. Clinical Orthopaedics and Related Research,1994;250-258.
- 76-Posen S, Geusens P. Investigations of bone In: Klippel JH ed. Rheumatology. Philadelphia. Mosby Co.,1994;31:1-8
- 77-Puzas EJ. The osteoblast. In:Favus MJ.ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism Philadelphia:Lippincott-Raven CO., 1993;15-21.
- 78-Raisz L. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis The New England Journal of Medicine,1988;318:818-828.
- 79-Ralston SH, Urquhart GDK, Brzeski M, Sturrock RD Prevalance of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis British Medical Journal, 1990;300:563-565.
- 80-Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NSJ, Smith MA. Bone mass in ankylosing spondylitis. The Journal of Rheumatology,1986;13:932-935
- 81-Resnick D, Niwayama G. Ankylosing spondylitis In: Resnick and Niwayama, ed. Diagnosis of bone and Joint disorders. Philadelphia: W. B. Saunders Co.,1988;1103-1170.
- 82-Resnick D, Niwayama G. Osteoporosis In: Resnick and Niwayama. ed. Diagnosis of bone and Joint disorders. Philadelphia: W. B. Saunders Co.,1988;2022-2085.
- 83-Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. Clinical Chemistry,1993;39:635-640
- 84-Roberts BV. Ankylosing spondylitis: Pathology In: Klippel JH. Ed. Rheumatology. Philadelphia. Mosby Co.,1994;3.28:1-6

- 85-Rosenbaum JT. Acute uveitis and spondylarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1992;18:143-151.
- 86-Rosethall L, Lisbona R. Skeletal imaging. In: Baum S, ed. *Current Practice in Nuclear Medicine*. Connecticut: ACC Co., 1984;4-17.
- 87-Rubin CI, Rubin JE. The biology, physiology and morphology of bone. In: *Textbook of Rheumatology, Fifth Edition* W. B. Saunders Co., 1997;55-75.
- 88-Sauer P, Leidig G, Minne HW, Duckeck. Spine Deformity index (SDI) Versus other Objective Procedures of Vertebral Fracture Identification in Patients with Osteoporosis: A Comparative Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1991;6:227-238.
- 89-Schlemmer A, Hassager C, Pedersen BJ, Christiansen C. Posture, age, menopause, and osteopenia do not influence the circadian variation in the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *Bone Miner Res.*, 1994;9:1883-1888.
- 90-Schweitzer ME, Resnick D. Enthesopathy. In: Klippel JH, ed. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Co., 1994;3:29:1-10.
- 91-Seibel MJ, Duncan A, Robins SP. Urinary hydroxy-pyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritic diseases. *The Journal of Rheumatology*, 1989;16:964-970.
- 92-Singh M, Riggs LB, Beabout JW, Jowsey J. Femoral trabecular pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. *Annals of internal medicine*, 1972;77:63-67.
- 93-Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P, Genant HK. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1991;6:25-35.
- 94-Sivri A, Kılınc Ş, Kutsal YG. Ankilozan spondilite kemik mineral dansitesi. *Romatol Tıp Rehab.*, 1995;6:15-18.
- 95-Star VL, Hochberg MC. Osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1994;20:561-566.
- 96-Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik*. Ankara: Özdemir Yayıncılık, 1994.
- 97-Symmons DP, Salmon M, Farr M, Bacon PA. Sulfasalazine treatment and lymphocyte function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*, 1988;15:575-579.
- 98-Szejnfeld VL, Monier-Faugere MC, Bognar BJ, Ferraz MB. Systemic osteopenia and mineralization defect in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 1997;24:683-688.
- 99-Terme JD. Bone matrix proteins and mineralization process. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven CO., 1993;21-32.

- 100-Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Bayling DJ Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of bone metabolism. *Rheumatic Disease Clinics of North America*,1994;20:589-607.
- 101-Uzun Ü, Uçan H, Bodur H, Bostanoğlu S. Ankilozan spondilitli olgularda osteoporozun kemik mineral dansitometrisi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1998;9:230-233
- 102-Van der Linden S. Ankylosing spondylitis In: *Textbook of Rheumatology*, Fifth Edition W.B Saunders Co., 1997;969-982.
- 103-Van der Schueren D, Bouillon R. Physiology of calcium homeostasis and bone remodeling In: Geusens P, ed. *Osteoporosis In Clinical Practice* London Springer Co., 1998;5-10.
- 104-Vernejoul MC. Bone structure and function. In: Geusens P, ed. *Osteoporosis In Clinical Practice*. London Springer Co., 1998;1-4.
- 105-Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A: Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol*, 1990;17:1649-1652
- 106-Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *The Lancet*, 1989;23:1483-1485.
- 107-Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KSP, Eskar BA. In vitro release of prostoglandins and leukotriens from sinovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 1993;6:1444-1450.
- 108-Woitge HW, Friedmann B, Suttner S, Farahmand I. Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *J Bone Miner Res.*, 1988;13:1797-1804
- 109-Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Meyer K. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1988;83:68-75
- 110-Yılmaz C. Tüm Yönleriyle Ostoporoz Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997: