



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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE OSTEOPOROZ VE KIRIK
SIKLIĞI İLE HLA-B27 VE KLİNİK AKTİVİTE
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. MEHMET ALİ ULU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2011



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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE OSTEOPOROZ VE KIRIK
SIKLIĞI İLE HLA-B27 VE KLİNİK AKTİVİTE
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. MEHMET ALİ ULU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. REMZİ ÇEVİK**

DİYARBAKIR-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ, Prof. Dr. Kemal NAS, tez danışmanım olan ve bu çalışma süresinde yardımını üyelerine Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e ve bölümümüzün diğer tüm öğretim görevlilerine sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan hocalarıma teşekkür ederim. Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Veysi Akpolat'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Sevgili eşim Mekiye'ye, çocuklarım Nesrin ve Berfin'e...

Dr.MEHMET ALİ ULU

DİYARBAKIR-2011

ÖZET

Amaç: Kemik kaybı Ankilozan spondilit(AS) de dahil enflamatuar artritlerin iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak AS’de sindesmofitler nedeniyle kemik mineral kaybı posteroanterior(PA) dual-energy x-ray absorbsiyometri(DEXA) ölçümünde maskelenebilmektedir. Bu çalışma ankilozan spondilitli hastalarda kemik kaybını en iyi yansıtan ölçüm yöntemini araştırmak ve osteoporoz ve fraktür sıklığı ile HLA-B27 pozitifliği, klinik ve laboratuvar aktivite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 86 AS hastası ve 50 kontrol hastası alındı. Hasta ve kontrol gruplarında PA vertebra, lateral vertebra ve kalça DEXA ölçümleri yapıldı. Hasta dosyalarından HLA-B27 durumu kaydedildi. AS hastaları hastalık evresi, şiddeti, osteoporoz durumu, sindesmofit ve kırık varlığına göre gruplara ayrılıp kemik kaybı durumuna göre alt grup analizleri yapıldı. Hastalık aktivitesi için Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ), Mobilizasyon kısıtlılığı için Bath ankilozan spondilit metrolojik indeks (BASMI), fonksiyonel durum için Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI), radyolojik durum için Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks (BASRI) skorları kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 69’u(%80.2) kontrol grubunun ise 35’i(%70.0) erkekti. PA vertebra KMY değerleri bakımından iki grup arasında fark saptanmazken kalça KMY değerleri ile lateral vertebra KMY değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü. Geç dönem hastalarda erken dönem hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da femur ve lateral vertebra DEXA değerlerine göre kemik kaybı daha fazlaydı. PA vertebra değerleri ise erken dönemde daha fazla kemik kaybı gösterdi. AS hastalarında osteoporoz ile ilişkili faktörler; düşük VKİ, yüksek BASMI ve BASFI skoru ve yüksek ESH olarak bulundu. Hastaların %28’inde kompresyon kırığı mevcuttu. Kırık varlığı ile ilişkili faktörler; sindesmofit varlığı, femur ve lateral vertebra değerlerine göre osteoporoz varlığı, yaş, tanısal gecikme süresi, yüksek BASMI ve BASRI total skorlarıydı. HLA-B27 pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre vertebra, femur ve herhangi bir bölge osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Sonuç: AS hastalarında kontrollere göre kemik kaybı artmıştır. PA vertebra KMY ölçümleri ile erken dönem hastalarda kemik kaybı gösterilebilirken, geç dönem hastalarda sindesmofitler nedeniyle kemik kaybı maskelenmektedir. Lateral projeksiyonda yapılan KMY ölçümü AS'nin progresyonu ile paralel olarak artan kemik kaybını ve kırık riskini PA vertebra ve femur ölçümlerine göre daha iyi yansıtmaktadır. Kemik kaybı ve kırık riski HLA-B27 durumuna göre değişmemektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, osteoporoz, HLA-B27, kompresyon kırığı, lateral vertebra DEXA

ABSTRACT

Purpose: Bone loss is a well-known feature of inflammatory arthritides including Ankylosing spondylitis(AS). However, bone loss measured by Dual-energy x-ray absorpsiometry (DEXA) can be masked due to syndesmphytes in AS. In this study we aimed to investigate the association between the prevalence of osteoporosis and compression fractures and HLA-B27 status, clinical and laboratory activity and to determine the method of measurement best reflecting bone loss.

Materials and methods: Eighty-six patients with AS and 50 control patients were included to our study. Bone mineral measurements of PA and lateral spine and hips of patients and controls were carried out with DEXA method. HLA-B27 status of patients was recruited from patients' records. AS patients were grouped into two according to each of these parameters; disease stage, disease activity, presence of osteoporosis, presence of syndesmofites and fractures and then subgroup analyses with regard to bone loss were performed. BASDAI, BASMI, BASFI and BASRI were used for disease activity, limitation of mobilization, functional status and radiological involvement respectively.

Results: Sixty-nine(80.2%) AS patients and 35(70.0%) control patients were male. PA spinal BMD was not significantly different between patients and controls, however hip BMD and lateral spinal BMD values were significantly lower in patient group. Although not statistically significant, bone loss according to femoral and lateral spinal DEXA values were greater in late stage AS patients when compared to early stage patients. PA spinal measures, on the contrary, showed greater bone loss in early AS patients. Low body mass index, high BASMI and BASFI scores and high erythrocytes sedimentation rate were found as factors associated with osteoporosis in AS patients. Compression fractures were present in 28% of patients. Presence of sindesmofit, presence of osteoporosis according to femoral and lateral spinal BMD values, age, diagnostic delay, high BASMI and BASRI scores were found as factors associated with the presence of fractures. Osteoporosis rate in spine, hip or any site of measurement were higher in HLA-B27+ patients when compared to HLA-B27- patients, however this difference did not reach a statistically significant point.

Conclusion: Bone loss is more increased in AS patients than in controls. Although PA spinal BMD measurement can disclose bone loss correctly in early AS, bone loss can be masked due to syndesmofites in late AS patients. BMD measured by lateral spinal projection reflects increased bone loss and risk of fractures more correctly/properly than PA spinal and femoral measures. Bone loss and risk of fracture do not change with the HLA-B27 status.

Keywords: ankylosing spondylitis, osteoporosis, HLA-B27, compression fracture, lateral vertebral DEXA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Ankilozan spondilit	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Tanı kriterleri.....	8
2.1.6. Klinik.....	9
2.1.7. Fizik Muayene Bulguları.....	14
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.1.9. Radyolojik Bulgular.....	16
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	18
2.1.11. Tedavi.....	19
2.2. Osteoporoz.....	22
2.3. Ankilozan Spondilitte Osteoporoz.....	25
2.3.1. Ankilozan Spondilitte osteoporozla ilgili kırık riski.....	26
2.3.2. Ankilozan Spondilitte osteoporoz risk değerlendirmesi.....	26
2.3.3. Ankilozan Spondilitte osteoporoz etyolojisi.....	27
2.3.4. Ankilozan Spondilitte osteoporoz değerlendirmesi.....	28
2.3.5. Ankilozan Spondilitte osteoporoz tedavisi.....	31
3. Gereç ve Yöntem	32
4. Bulgular	35
5. Tartışma.....	51
6. Sonuçlar	66
7. Kaynaklar	68

KISALTMALAR

AAU	: Akut anterior üveit
ANA	: Antinökleer antikor
AS	: Ankilozan spondilit
BASDAİ	: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
BASFI	: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMI	: Bath ankilozan spondilit metrolojik indeks
BASRI	: Bath ankilozan spondilit radyolojik indeksi
CRP	: C reaktif protein
DEQCT	: Dual-energy quantitative computed tomography
DEXA	: Dual energy x-ray absorptiometry
DMARD	: Disease modifying anti-rheumatismal drugs
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
IGF-1	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1
IGFBP3	: İGF bağlayıcı protein
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MHC	: Histokompatibilite kompleksi
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
Pqct	: Peripheral quantitative computed tomography
QCT	: Quantitative computed tomography
RF	: Romatoid faktör
SİE	: Sakroiliak eklem
SpA	: Pondiloartropatiler
SSZ	: Sulfasalazin
TGF- β	: Transforming growth factor beta
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör
VKI	: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit sıklıkla genç erkekleri etkileyen ve HLA-B27 ile ilişkili kronik enflamatuar bir hastalıktır. Aksiyal iskelet ve sakroilyak eklemler en önemli tutulum bölgeleridir. Periferik eklemler ve entez bölgeleri de tutulabilir.

Osteoporoza yol açan kemik kaybı ankilozan spondilit(AS) de dahil enflamatuar artritlerin iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak ekstraosseöz dokularda kalsifikasyon ve kemik oluşumu ile karektireze bir hastalık olan AS'nin osteoporozun sekonder bir nedeni olması paradoksal görünmektedir.

AS'de osteoporoz prevalansı %18,7 (1) ile %62 (2) arasında bildirilmiştir. AS'de erken ve hafif formlarda bile aksiyal osteoporoz yaygınlığı artmıştır(3,4) ve demineralizasyon süreci ileri hastalık evrelerine doğru yıllarca devam eder. Bu nedenle devam eden kemik rezorpsiyonu ve azalmış şok absorbsiyonu kapasitesine bağlı olarak, zaten rijit olan omurga kırık ve artan şekilde deforme ve kifotik olma riski altındadır.

RA'daki yaygın kemik kaybının tersine AS'de osteoporoz ve ilişkili kırıkların sadece omurgayı etkilediğine dair yaygın bir görüş vardır (2,5,6). Omurgadaki enflamatuar bir süreç kemik kaybı ve kırık riskinde artışa yol açabilir. Ancak AS hastalarında kemik kaybını ölçme ve kırık risikini öngörmeye geleneksel posteroanterior(PA) vertebra dual energy x-ray absorbsiyometri(DEXA) metodunun kullanılması AS'deki paraspinal kemik formasyonları nedeniyle gerçeği yansıtmayabilir. Diğer yandan AS'de kemik kaybının omurgada daha belirgin olduğu ve bu nedenle herhangi bir periferik bölgeden yapılan DEXA ölçümünün de vertebral kompresyon kırığı riskini doğru şekilde yansıtmayabileceği düşünülebilir. Yine de ilerlemiş hastalıkta femur boynu gibi diğer vücut bölgelerinde kemik yoğunluk ölçümlerinin daha sağlıklı olduğunu belirten çalışmalar da vardır(7-10). Vertebra lateral projeksiyonda kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılması ile sindesmofitlerin etkisi minimize edilerek daha sağlıklı sonuç alınabileceği tartışılan bir konudur(11-13).

Ankilozan spondilitli hastalarda osteoporozun şiddeti; hastalık süresi ve aktivitesi, kemik yıkım göstergeleri, D vitamini gibi kemik düzenleyici hormon düzeyleri, akut faz reaktanlarının seviyesi gibi parametrelerle değişik derecelerde

ilişkili bulunmuştur. PA vertebra DEXA ölçümlerine göre belirlenen osteoporoz oranı erken dönem AS'de daha yüksek bulunmuştur. Geç dönemde kemik yoğunluğunun daha yüksek çıkması yerleşmiş hastalıktaki kemik formasyonuna bağlanmıştır. Aktif veya inaktif hastalık olarak alt gruplarda osteoporoz sıklığı açısından çelişkili bilgiler mevcuttur.

Ankilozan spondilitte tanı için önemli olan HLA-B27 sıklıkla başvuru bir tetkiktir. AS'de osteoporoz gelişimi için risk faktörü olarak HLA-B27 durumunun çalışıldığı az sayıda çalışmada çelişkili bilgiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda, fraktür oranının HLA-B27 durumuyla ilişkisi gösterilmiştir(14). HLA-B27 transgenik rat çalışmalarında normal ratlere göre kemik yıkımı daha hızlı bulunmuştur(169).

Bu çalışmada bizim toplumumuzdaki ankilozan spondilitli hastalarda osteoporoz ve fraktür sıklığı ile HLA-B27 pozitifliği, klinik ve laboratuvar aktivite arasındaki ilişki araştırılacak ve osteoporoz ve fraktür sıklığı bakımından karşılaştırmalar yapılacaktır. Bununla birlikte kemik kütlesinin ölçümünde ve osteoporoz tanısının konmasında hangi ölçüm bölgesinin daha uygun olduğu araştırılacaktır. Ankilozan spondilitte düşük kemik mineral yoğunluğunu kestirmede anlamlı olan faktörler vurgulanacaktır. Ankilozan spondilitteki osteoporoz ve kırıklarla ilişkili faktörlerin daha fazla açıklığa kavuşması ile bu hastalarda osteoporoz ve komplikasyonları yönünden daha dikkatli olunması sağlanacak, erken tanı konması ve erken tedavi başlanması yönünden klinisyene fikir verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

AS seronegatif spondiloartropatiler(SpA) grubunda yer alan, sakroiliak eklem ve omurgayı tutan ve ankiloza yola açan kronik, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır.

Spondiloartropatiler kendine has fizyopatolojik, klinik, radyolojik ve genetik özellikleri olan bir grup kronik enflamatuvar romatizmal hastalıklardır. Spondiloartropatilerin prototipi olan AS ile birlikte reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları artropatileri, psöriatik artrit ve ayrımı yapılamayan spondiloartropatiler bu grubu oluştururlar (15). Her ne kadar bu hastalıkları tetikleyen bazı faktörler tanımlanmış olsa da henüz bu hastalıkların kesin nedenleri tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.1 Tarihçe

Ankilozan spondilit ilk kez 1691’de Bernard Connor tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankiloze bir iskelette tanımlanmıştır. 1850’de Brodie ara sıra göz enflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hasta tanımlamıştır. Bunu 1893 yılında Von Bechterev’in, 1897 yılında Struempell’in, 1898 yılında Marie’nin olguları izlemiştir. Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır(16). 1931’de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir. 1960 ve 1970’li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, reiter, psöriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek “seronegatif SpA” kavramı ortaya atılmıştır. Ankilozan spondilit için 1961’de Roma ve ardından 1966’da New York ve 1984’de modifiye New York kriterleri yayınlanmıştır(18). 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi gösterdiler(19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit, daha çok genç insanları etkileyen bir hastalıktır. Hastane kayıtlarıyla yapılan çalışmalarda AS’li hastalarda çok belirgin erkek üstünlüğü gözlenmektedir. Yeni çalışmalarda erkek/kadın oranı 2-3/1 olarak saptanmıştır (20).

Fransızlarda yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken İzmir’de yapılan çalışmada oran 1.2 bulunmuştur (21,22).

Ankilozan spondilit prevalansı en iyi beyaz ırkta çalışılmıştır. Amerikalı beyazlarda %0.2, Alman beyazlarda %0.9, kuzey Norveç popülasyonunda %1.4’e kadar değişmektedir (23). Türkiye’deki AS sıklığı ile ilgili ilk araştırma, 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans %0.14 olarak saptanmıştır (24). Seçilmiş özel bir grup olduğundan prevalans gerçek değer in altındadır. İzmir’in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada SpA prevalansı %1.09 ve AS prevalansı ise %0.49 olarak bulunmuştur (22).

2.1.3. Etiyoloji

Ankilozan spondilit ve diğer SpA’ların kesin sebebi henüz bilinmemektedir. Fakat genetik ve çevresel faktörlerin patogeneze önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıkla ilgili genetik dağılımın miktarı değişkendir. AS ile ilgili ikiz çalışmaları hastalığın patogenezinde geniş bir genetik dağılımı öngörür. İngiltere’de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumundaki rolünün %97 olduğunu düşündürmüştür (25). Bir başka çalışmada hastalığın monozygotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla birliktelik gösterdiği saptanmıştır(26). Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önemli olduğunu göstermektedir.

2.1.4. Patogenez

Histopatoloji

Ankilozan spondilit, histopatolojik olarak SİE ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Ayrıca gözler başta olmak üzere, gastrointestinal kanalda ve eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir. Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemiğe tutunduğu bölge anlamına gelir. Sakroiliit, AS’nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. AS’nin erken dönemine ait patolojik veriler pek fazla yoktur, ancak ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. İleri dönemlerde inflamasyon

bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüler kemikleşme görülebilir. Normal kişilerde de 40 yaşından sonra SİE ankilozu olabilir. Erken lezyonlarda T hücrelerinin, makrofajların ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi söz konusudur. Dokularda CD4 hücreler daha başta olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- α ile daha az oranda da olsa TGF β ekspresyonu görülür (27). İnflamasyon dokusunda natural killer hücreler, B lenfositleri, uyarılmış T hücreleri ve CD68+ makrofajlar dışında artmış oranda CD163 eksprese eden makrofajlar bulunur. CD 163+ makrofajlar, sinovyal doku dışında, inflamasyonlu kolon mukozasında da artmıştır. Bu makrofajlar TNF- α ekspresyonu ile inflamatuvar yanıtı katkıda bulunmaları yanında, ortama saldıkları CD 163 molekülleri ile T hücre fonksiyonlarını da etkileyebilirler (28).

İmmünojenetik faktörler

HLA-B27 başta olmak üzere çeşitli genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkan inflamasyonun AS'nin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

HLA-B27 doku grubu taşıyan sağlıklı bireylerde AS gelişme riski %1.3 olarak bildirilmiştir. AS hastalarının akrabalarında AS görülme sıklığı artmıştır. HLA-B27 pozitif sağlıklı bireylerde birinci derece akrabalarda AS varsa AS görülme sıklığı %1.3'den %15-21'lere yükselmektedir (29). İkizlerde yapılan çalışmalarda konkordans oranı monozigotik ikizlerde %50-75, dizigotik ikizlerde %12.5-15, HLA-B27 pozitif dizigotik ikizlerde %20-27 olarak bulunmuştur. İkiz ve aile verilerine dayanarak oluşturulan modeller oligogenik bir katkıyı ve genler arasında multiplikatif etkileşimi düşündürmektedir (30).

Transgenik hayvan modelleri HLA-B27 molekülünün AS patogenezindeki doğrudan rolünü kanıtlamıştır. HLA-B27 ve insan beta2-mikroglobulin geni birlikte transgenik yapılan sıçanlarda spontan olarak spondilit benzeri multisitemik inflamatuvar bir hastalık geliştiği görülmüştür(31).

MHC'de yerleşmiş TNF- α geni de diğer bir aday genidir. Ancak, bu hastalığın oluşumunda TNF- α polimorfizminin major rolü tespit edilememiştir(16). Genom

genişliğinde zincir görüntülenmesi birçok genetik belirteçin farklı kromozomlarda dağıldığını göstermiştir. Bunların arasında hastalık ile kesin ilişkisi gösterilememiş birçok belirteç vardır. Açık olan gen belirteçleri, psöriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi SpA'lara predispoze olabilen hastalıklarla ilgili genleri, antijen sunumu ya da sitokin cevabı gibi immün yanıt ile ilgili olan genleri çevreleyen belirteçleri içerir. Örneğin, akut anterior üveitin varlığı kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir(32). Ankilozan spondilit için TGF β ve interlökin 6 (IL-6) polimorfizmi gibi diğer aday gen analiz sonuçları negatiftir (17). Böylece HLA-B27 dışındaki genler için belirli bir dağılımdan söz edilebilir. Genetik araştırmaların birçoğu hastalığın oluşumu üzerine etki ile ilgilidir. Ancak hastalığın şiddeti üzerine etkileri değerlendiren çalışmalar da vardır. Hamersma ve arkadaşları (33) 173 aile üzerinde yaptıkları, genetik faktörler ve hastalık aktivitesini değerlendiren bir çalışmada, hastalığın şiddeti üzerine çevresel etkilerden ziyade güçlü genetik etkiyi gösteren sonuçlar elde etmişlerdir.

2.1.5. Tanı kriterleri

Ankilozan spondilitin tanısında öyküden önemli ipuçları elde edilir. Bel ağrısının hastayı gece uykudan uyandırması, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, egzersiz ile ağrının azalması, 35 yaşından önce başlangıç ve ağrının kronikleşme eğilimi tanıda önemlidir(16). Özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Klinik belirti ve bulguları patognomonik olmayan hastalıklarda, gecikmeden tanı konulmasının yanı sıra farklı merkezlerde değerlendirilen hastalara standart bir yaklaşımla tanı konulmasını sağlamak amacıyla tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla AS için ilk olarak 1961 yılında Roma tanı kriterleri ve takiben 1966 yılında New York tanı kriterleri geliştirilmiş olup, daha sonrasında bu tanı kriterlerinin seçiciliğini ve duyarlılığını artırmak için çeşitli revizyonlar yapılmıştır. Böylece son olarak 1984 yılında, günümüzde de halen yaygın olarak kullanılmakta olan Modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir. Modifiye New York tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Modifiye New York tanı kriterleri

MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984

Klinik kriterler:

- 1-En az 3 ay süreli, hareketle düzelen, dinlenme konumunda artan bel ağrısı
 - 2-Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal düzlemlerde kısıtlanması
 - 3-Göğüs genişlemesinin yaş ve cinsiyetin normal değerlerine göre azalması.
- Normalde 4 cm'nin üzerinde fark olmalıdır.

Radyolojik kriterler:

1. Bilateral evre ≥ 2 ya da
 2. Unilateral evre 3 ya da 4 sakroiliit
- Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa kesin AS
- 3 klinik veya klinik olmaksızın radyolojik kriter varsa olası AS

2.1.6. Klinik

2.1.6.1. Kas iskelet sistemi tutulumu

Ankilozan spondilitin klinik belirtileri genellikle geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. AS'nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi, sinsi başlangıçlı ve künt özellikli kronik omurga ağrısı ve tutukluktur. Hastaların %75'inde ilk belirti bel ağrısıdır (34). Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle veya hareketle azalmasıdır. Ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede hissedilse de çoğu zaman lokalizasyonu zor olabilir. Bazen belde, siyatalji ile karışacak şekilde uyluk arka yüzünde hissedilebilir. Başlangıçta genelde tek taraflı ve aralıklı olurken, birkaç ay içerisinde devamlı ve iki taraflı hissedilebilir. Künt ve şiddetli bir ağrı olabilir. Öksürme, hapşıрма veya belin ani hareketleri ile artabilir. Sabah tutukluğu; 3 saate kadar sürebilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ile tutukluğu ayırt edemeyebilir (19).

AS'nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroiliite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşur (16).

Entezitis, AS'ye özgü bir bulgu olup, ligamentlerin ve tendonların insersiyö bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu ile karakterizedir. Hem entezitis hem de sinovit, AS'de gözlenen aksiyel ve periferik artrite büyük oranda katkıda bulunur. Entezitis; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransversal eklemler yanında kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de tutulmuş olabilir. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığından büyük oranda entezitis sorumludur. Entezitis aynı zamanda birçok omurga dışı bölgeleri de etkiler. En çok etkilenen bölgeler; kalkaneusta plantar fasya ve aşıl tendonunun bağlantı yerleri olup anlamlı topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini gösterir. Diğer omurga dışı yerleşim yerleri ise; tibial tüberküller, iskiyal tüberositler, pelvik addüktör kasların femura yapışma yerleri ve kostokondral bileşkeler olarak sayılabilir(35).

Sakroiliitin semptomları tipik olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekatına kadar gelişme gösterir. Hastalarda genellikle unilateral veya bilateral gluteal bölge ağrısı vardır. Zamanla, ağrı inatçı ve iki taraflı olarak özellikle geceleri şiddetlenir. Başlangıçta sakroiliak eklemın alt ön sinoviyal bölümü etkilenir. Radyografik olarak sakroiliak eklem erken dönemde erozyona bağlı olarak genişlemiş şekilde görünür. Zamanla encondral ossifikasyon oluşur. Bu durumun belirgin hale gelmesi için birkaç yıl geçer. Hastalığın daha da ilerlemesiyle eklemın hem ön hem arka yüzünde kapsüller entezise bağlı olarak radyografik eklem belirsizleşir. Yıllarla birlikte kronik inflamasyonla sakroiliak eklemde ankiloz gelişir. Sakroiliitin ortaya çıkması için 7-10 yıl geçmesi gerekebilir (36).

Omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu (kök eklemleri) hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Hastalığın ilerlemesi ile ciddi postural değişiklikler sonucu kalça fleksiyon kontraktürü gelişebilir ve ilerlemiş kalça tutulumu sıklıkla total kalça artroplastisi ile sonuçlanır (19). Hastalığın çocukluk döneminde ortaya çıkan formu (juvenil ankilozan spondilit), erişkin formu ile karşılaştırıldığında, juvenil hastalıkta daha fazla kalça tutulumu görülür ve bu hastalar total kalça artroplastisine daha fazla ihtiyaç duyarlar (37).

Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşebilir. Tipik olarak kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Sinovit, karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcı seyreder. Periferik artritinin olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür. Temporomandibüler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çigneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Birçok çalışmada, periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz (OP) AS'nin önemli bir bulgusu olabilir(17).

2.1.6.2. Ekstraartiküler tutulum

1. Genel belirtiler (Sistemik bulgular)

Ankilozan spondilitli birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel sistemik hastalık semptomlarına sahiptir(17).

2. Göz tutulumu

Akut anterior üveit (AAU) AS'nin en yaygın ekstra-artiküler tutulumu olup, hastaların %25-40'ında gözlenir (38,39). Bazen hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. Hastalarda çoğunlukla ani başlayan bir oküler ağrı, fotofobi, kızarıklık, lakrimasyon ve görme bulanıklığı vardır. Tekrarlayıcı özelliğe sahiptir ve her yeni atak farklı bir gözde gelişebilir. Ataklar 4-6 hafta sürer, atak araları ise değişkendir(40).

3. Kardiyovasküler tutulum

Son dönemlerde yapılmış çalışmalarda AS'li hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumunun önceden bilindiği kadar nadir olmadığı ortaya konulmuştur. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AS'li hastalarda iletim bozukluklarının, kalp kapak hastalıklarının ve kardiyomiyopatilerin daha sık olduğu tespit edilmiştir (41).

4. Plevropulmoner sistem tutulumu

Rosenow ve arkadaşlarının (42) yaptıkları retrospektif çalışmada; 2080 AS'li hastanın kayıtları incelenmiş ve sadece 28'inde (%1.3) plevropulmoner tutulum saptanmıştır. Bunlar içerisinde en sık apikal fibrobüllöz lezyonlar yer alırken

plevral kalınlaşma/effüzyon, aspergillom ve pnömotoraks öyküsü olanlar da tespit edilmiştir.

5. Nörolojik tutulum

Özellikle hastalığın geç dönemlerinde spinal tutulumun ilerlemesiyle nadir olmakla birlikte bazı nörolojik komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Rijid ve osteoporotik bir omurgada minör travmalar sonucu kırıklar gelişebilir. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılır, kırık hattı genelde transversdir. Eğer bu kırığa dislokasyon da eşlik ederse plejiye neden olabilen nörolojik bir tablo ortaya çıkabilir. Tanı konmamış ya da tedavi edilmemiş fraktür psödoartroza veya spondilodiskite neden olabilir (43). Odontoid prosesin ve transvers ligamanın erozyonu sonucu spontan olarak anterior atlanto-aksiyel subluksasyon meydana gelebilir.

6. Renal tutulum

Amiloidoz: AS'deki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur. Sekonder amiloidoz nadir olup uzun süre devam eden aktif hastalığı olan hastaların %1 ile %3'ünde rapor edilmiştir.

İmmünglobulin A Nefropatisi: AS'de en sık görülen glomerulonefrit formudur. AS'de mikroskopik hematüri sıklığı %35'e yakındır. Bunların sadece %0.25-5'inde biyopsi ile IgA nefropatisi bildirilmiştir (44).

Analjezik Nefropatisi: Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar prostoglandin sentezini inhibe ederek renal arterlerde vazokonstriksiyona yola açarak akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit ve renal papiller nekroza neden olabilirler. Analjezik nefropatisi genellikle yaşlı hastalarda görülür (45).

Böbrek Taşı: AS'li hastalarda böbrek taşı sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Buna göre taş oluşumu hastalık süresi ile ilgilidir (46).

7. Gastrointestinal tutulum

Ankilozan spondilitli hastaların %60'ında terminal ileum ve proksimal kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir. AS'li bu hastaların büyük bir çoğunluğunda, subklinik mukozal ülserasyonlar semptomatik

hale gelmezler. AS'deki bağırsak inflamasyonunun subklinik Crohn hastalığını temsil edebileceğine dair bir görüş de vardır (41).

2.1.7. Fizik Muayene Bulguları

Ankilozan spondilitin erken tanısı için özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olsa da lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroiliiti belirlemek mümkündür. İnspeksiyonla normal lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon yer-parmak uzaklığı ölçülerek değerlendirilebilir, ancak kalça eklemine kısıtlılık yoksa yer-parmak uzaklığı normal bulunabilir. Öne fleksiyonun değerlendirmesinde kullanılan bir diğer test Dr. Von P. Schober tarafından (1937) tanımlanan *Schober testi*'dir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz çıkıntı ve 10 cm yukarısı işaretlenir, hastadan dizleri ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek parmaklarını zemine değdirmesi istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafede 14 cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan, Macrea ve Wright'ın tanımladığı (1969) *Modifiye Schober testi*nde ise lumbosakral bileşke hizasındaki venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir (16,41).

SİE üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürülebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'ye germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krsta iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine doğru bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmakla sakroiliak ağrı ortaya çıkar. Hasta yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direk basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir. Lomber vertebraların ve kalçanın hiperekstansiyonu da ağrılıdır. *Gaenslen testi*nde hasta sırt üstü yatarken bir kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir, hekimin her iki dize zıt yönde direnç uygulaması ile test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır. Hasta yan yatarken, pelvis ve kalça eklemi

fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyonda iken dize aşağı doğru (FABERE testi) veya hasta sırt üstü yatarken iliak kanatlara önden dışa doğru basınç uygulanması ile ağrı tetiklenebilir. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyonun yerini fibrozis ankiloza bıraktığı durumlarda bu testlerle sakroiliak ağrı oluşmayabilir (16,47).

Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma hastalığın erken dönemlerinden itibaren saptanabilir. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden veya kadınlarda meme altı hizasından göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenebilir. Yaş ve cins faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır(16).

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize olur, torakal omurganın da katılımı ile antero-fleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir ve her iki ölçüm AS'li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir. Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemde hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir (19,43).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilite tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. En karakteristik laboratuvar anormallik ESH ve diğer akut faz reaktanlarındaki; özellikle de CRP yükselmedir. Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için daha iyi bir göstergedir. ESH ve CRP aksiyel tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstra-artiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesidir (48,49). Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albüminidir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) testleri, sinoviyal sıvı analizleri ve sinoviyal biyopsi spesifik değildir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir. HLA-B27 sağlıklı insanlarda da pozitiflik gösterebilir. Farklı fikirler olmakla beraber genel popülasyonda HLA-B27 pozitif olma riskinin %1-7 arasında seyrettiği bildirilmiştir (50). Çoğu hastada serum IgA seviyeleri artar ancak patojen bakterilere karşı antikorları temsil edip

etmediği halen araştırılmaktadır. Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatin kinaz düzeylerinde bir miktar artış olabilir fakat önemleri belli değildir(48). Solunum testlerinde total akciğer kapasitesi ve vital kapasite orta derecede azalmış ve genellikle rezidüel akciğer hacmi ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır. Hava akımı ölçümleri normaldir (49).

2.1.9. Radyolojik Bulgular

Sakroiliitin ilk radyografik belirtileri genellikle alt üçte ikilik bölümde yani sinovya ile kaplı eklem aralığında "yalancı genişleme" ve eklem kenarlarının biri ya da her ikisinde sklerozdur. Daha ileri dönemde, her iki eklem kenarında skleroz ve erozyonlar görülür. Daha sonra ise eklemde kemiksi füzyon ve skleroz kaybı oluşur. SİE'de tam kemik ankilozu oluşabilir (19,23). Tendonların ve ligamentlerin kemiğe tutunma bölgelerinde kemik erozyonlar ve osteitis (entesopati) sıkça gözlenmektedir, özellikle iskial tuberositaslarda, iliak krestte, femoral trokanterde, kalkaneusta ve vertebranın spinoz çıkıntılardadır (49). Sindesmofitlerin gelişimlerinin erken evrelerinde, anulus fibrozusun yüzeyel katmanlarının inflamasyonu, bunu izleyen komşu omur cisimlerinin köşelerinde gelişen reaktif skleroz ve erozyonlar mevcuttur (52). Vertebra korpuslarının köşelerinde, kronik inflamasyon nedeniyle gelişen erozyon ve skleroz direkt grafilerde artmış opasiteye ve vertebra köşelerinin parlak görünümüne neden olur (Romanus belirtisi) (51). Destrüktif osteitis ve yapım kombinasyonu omur cisimlerinin "kareleşmesi" ne neden olur, bu kareleşme anulus fibrozusun giderek ossifiye olması ve sonunda oluşan sindesmofitlere bağlı olarak omurlar arasındaki "köprüleşme" ile ilişkilidir (52). Çoğunlukla bunlara eşlik eden inflamatuvar değişiklikler, apofizer eklemlerin ankilozu ve yan yana olan bağların ossifikasyonu olur. Belli sayıda hastada bu durum vertebral kolonun nereden ise tam füzyonu (bambu omurga) ile sonuçlanmaktadır(16).

Spinal magnetik rezonans görüntüleme(MRG)'ler, hastalığa ait spinal inflamatuvar değişikliklerin erken dönemdeki tanısında yararlıdır. MRG yönteminde aktif hastalığın tespitinde STIR, gadolinium kontrastlı ve T2 yağ-baskılı sekanslar kullanılır, yapısal değişimlerin tespiti için ise T1 ağırlıklı MRG sekansı kullanılır (17). Erozyonlar ve ankiloz gibi kemik değişikliklerini saptamakta bilgisayarlı

tomografinin (BT) MRG'ye üstün olduğu kabul edilir, ancak kıkırdığın görüntülenmesinde MRG daha iyidir ve dinamik ölçümlere olanak sağlar. SİE'nin rutin değerlendirmesinde BT gerekli değildir. BT ile tarama spinal kırıklar, atlantoaksiyel instabilite, spinal stenoz veya tekal divertiküllerin tanısında, kauda ekuina sendromu ile ilişkili araknoid divertiküllerin görsel hale getirilmesinde yardımcı olabilir (16,19).

Ultrasonografi AS'de çoğunlukla periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik olarak entezitin saptanmadığı durumlarda bile, ağrı nedeni olarak kliniğe net yansımayan entezitin objektif hale getirilmesi tanıya önemli katkı sağlayacaktır (53). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bilgisayarlı tomografi kombinasyonu (PET-CT) ile yapısal (BT ile) ve inflamatuvar (PET ile) değişiklikler izlenmektedir. Maliyetinin yüksek olması nedeniyle günümüzde sadece malign değişikliklerin saptanmasında kullanılmaktadır. AS tanısında kullanımı ise belli çalışmalarla sınırlı kalmıştır (54).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ankilozan spondilit ayırıcı tanısında, oldukça yaygın bir şikayet olan bel ağrısı ve nedenlerinin gözden geçirilmesi gerekir. İnflamatuvar olmayan bel ağrıları hareketle artar, dinlenince rahatlar; göğüs ekspansiyonu, lomber omurganın yanlara fleksiyonu bozulmamıştır ve akut faz reaktanları genellikle normaldir. Böyle bir bel ağrısı travmatik, yapısal (dejeneratif ve diskopatik), metabolik, enfektif, neoplazik patolojiler ve diğer kemik lezyonları gibi omurgayla ilişkili durumlarda ortaya çıkabileceği gibi omurgayla ilişkili olmayan; nörolojik, damarsal, iç organlar veya psikolojik kökenlerden de kaynaklanabilir (49).

Radyolojik sakroiliitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar vardır. Aynı şekilde entesitis de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Omurga ağrısı ve tutukluğu yapan diğer nedenler genellikle radyolojik tetkiklerle ayırt edilebilirken, Diffüz İdiopatik İskelet Hiperosteozisi AS ile karışabilir. Ancak daha ileri yaşta ortaya çıkması, daha büyük ve asimetric olabilen sindesmotitlerin varlığı ve sakroiliitin olmaması ile ayırt edilebilir. Primer AS'ye benzer radyografik bulgular ülseratif kolit ve Crohn hastalığına bağlı sekonder AS'de de gözlenebilir. Psöriazis ve Reiter sendromuna eşlik eden spondilit de benzer radyografik bulgular

verebilir. SAPHO (sinovit - akne - püstülozis - hiperostozis - osteitis) sendromunda da asimetrik oligoartrit, sakroiliit, sindesmofit, entesopati ve göğüs ön duvarı tutulumu gibi spondiloartropatik değişiklikler gözlenebilir.

Osteitis kondensans ilei özellikle genç multipar kadınlarda görülen HLA-B27 ile ilişkili olmayan sakroiliit ile karışabilen bir durumdur. SİE'lerin alt yarısına bitişik iliak kemiklerde üçgen şeklinde sklerotik bir kemik alanı olup eklemler normaldir(19,43).

2.1.11. Tedavi

Ankilozan spondilitin tedavisinde temel amaçlar, sakatlığı önlemek, ağrı ve tutukluğu azaltmak, fonksiyonu ve mobilitayı iyileştirmek ve/veya korumak, hayat kalitesini iyileştirmek ve yapısal hasarı engellemektir (17).

2.1.11.1. Fizyoterapi

Fizyoterapi AS'nin non-farmakolojik tedavisinin en önemli parçasıdır. Temel amaçlar; ağrı ve tutukluk semptomlarını iyileştirmekle birlikte spinal mobilitadaki kısıtlanma ile sakatlık gelişimini önlemek ve/veya azaltmaktır. Her hastaya ilk tanı konulduğunda; omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak egzersizler, spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri gösterilmeli ve bu egzersizlerin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği fikri hastada yerleştirilmelidir. Su içi ve kaplıca ortamlarında egzersiz vücut ağırlığının ortadan kaldırılmasında ve maksimum eklem hareketinin kazanılmasında fayda sağlayacaktır. Yüzeysel soğuk-sıcak uygulamaları, analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi) gibi fizik tedavi ajanları; eklem hareket açıklığının arttırılmasında, ağrının azaltılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (19). Gün içerisinde bir veya birkaç kez 15 ile 30 dakika süreyle yüzükoyun yatma yorgunluk, ağrı, ve kalça eklemlerinde fleksiyon kontraktürleri ile ortaya çıkan kifoza eğilimi geriye döndürmede fayda sağlar. Hasta sadece boynunu destekleyen bir yastıkla sert bir zemin üzerinde sırtüstü yatarak uyumalıdır(16).

2.1.11.2. Medikal Tedavi

1. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ) AS tedavisinin başlıca dayanağını oluşturmaktadır ve günümüzde ağrı ve tutukluğun tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır (55). Ağrıyı ve tutukluğu 48-72 saat sonra hızlı bir şekilde azaltırlar. Farklı NSAİİ'lerin karşılaştırmalı çalışmaları bir preperatın diğerlerine göre daha iyi olduğunu göstermemiştir. Aralıklı ve devamlı NSAİİ tedavisinin üstünlüğünü araştıran bir çalışmada devamlı tedavinin iki yılda radyografik hastalık ilerlemesini geriletmediği gösterilmiştir (56). NSAİİ'lara iyi cevap SpA'larda tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'nin sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz (COX-2) inhibitörlerini de içeren NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır (57). İndometazin sık kullanılan bir NSAİİ'dir. İndometazin kullanımı, kazanılan rahatlamanın düzeyine ve semptomların şiddetine göre ayarlanmalıdır. Diklofenak, tolmetin, piroksikam dahil çoğu NSAİİ etkinlikte kişisel farklılıklar gösterebilirler (23).

2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler(KS)'ler antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla başvurulmuş ilaçlar arasındadır. Ancak AS'de oral ve intravenöz KS'in etkisini gösteren çok fazla çalışma yoktur. Özellikle potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımından kaçınmak gerekir. Lokal KS tedavisi sakroiliak ve periferik eklemlere uygulanabilmektedir(16,19).

3. Metotreksat

Metotreksat RA'da altın standart tedavi olmasına rağmen AS tedavisinde önemli bir yere sahip değildir. ASAS/EULAR önerilerine göre aksiyel hastalığın tedavisi için metotreksatın etkinliği konusunda hiçbir kanıt yoktur (55).

4. Sulfasalazin

AS tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlara (DMARD) yönelik çalışmalarda en çok çalışılan DMARD olan Sulfasalazin (SSZ)'in sınırlı bir tedavi

etkinliği olduğu vurgulanmıştır. SSZ tedavisinin AS'deki etkinliği iki metaanalizde değerlendirilmiş ve araştırıcılar erken dönemde ve başlangıç ESH yüksek olan periferik artritli hastalarda SSZ tedavisinin etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (58). 2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR nerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artriti olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (55).

5. Leflunomid

Van Denderen JC ve ark. (59) yaptıkları, plasebo kontrollü, çift kör, randomize aşşmada leflunomid tedavisinin aktif AS'li hastalarda ASAS %20 yanıtında anlamlı düzelme sağlamadığını belirtmişlerdir. Periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda leflunomid yarar sağlayabilir; fakat bunun kontrollü çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

6. Biyolojik Ajanlar

TNF- α AS'deki inflamasyon ve eklem hasarında rol oynadığı bilinen sitokinlerin en önemlileri arasındadır. Bu sitokinin engellenmesiyle inflamasyon ve eklem hasarı azaltılabilir düşüncesiyle TNF- α blokerleri geliştirilmiştir.

Etanercept

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Haftada iki defa 25 mg veya bir defa 50 mg dozunda deri altı enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikorlardan (infliximab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır(16).

Infliximab

Infliximab spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan kimerik (fare-insan) bir anti TNF- α monoklonal antikorudur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'da kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır(16).

Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal anti TNF- α antikorudur. 15 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanır. Van der Heijde ve arkadaşları (60)

11 total spinal ankilozlu hastada adalimumab ile yaptığı bir çalışmada adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür.

Sonuç olarak; TNF- α blokerleri kullanıldıkları zaman zarfında etkinlikleri devam etmekte ve hastaların 1/3'ünden fazlası remisyonda kalmaktadır. İyileşme genel olarak tedavinin ilk 2 haftasında başlamakta ve CRP düzeyleri ise hızla gerilemektedir. Tedavinin uzun sürmesi durumunda bile ilacın kesilmesi ile hastalık aktive olur. İlacın tekrar başlanması halinde yeniden etki elde edilir (61). Anti TNF- α tedavisi ile spinal mobilité, periferel sinovit, fonksiyon, entezit skoru ve hayat kalitesinde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir. Akut faz reaktanları, spinal ve SİE MRG incelemeleri, sinovyal histopatoloji hastalık iyileşmelerini gösteren objektif parametrelerdir, oysa henüz düz radyografide yapısal hasarı engellediğinin kanıtı yoktur (62). Hastalar dikkatle izlenmeli ve şu konularda dikkatli olunmalıdır; hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), konjestif kalp hastalığının alevlenmesi, infeksiyonlar (sepsis ve tüberküloz), maligniteler (lenfoma gibi), demiyelinizan hastalıklar, otoantikör ve otoimmün yanıtın gelişmesi ve hipersensitivite reaksiyonları gibi durumlar (17).

2.1.11.3. Cerrahi Tedavi

Kalça eklemının tutulması ciddi özürllülüğé neden olabilir. Heterotopik kemik oluşumu görülebilir ise de genelde total kalça replasmanı sonuçları iyidir. Hastalarda fleksiyon deformitesi geliştiğinde bu deformiteyi düzeltmek için seçilmiş olgularda vertebral osteotomi gerekebilir (16). Genel anestezi gereken herhangi bir cerrahi müdahalede servikal vertebranın fragilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık nedeni ile hastalar dikkatli bir şekilde entübe edilmelidir (23).

2.2. Osteoporoz

Osteoporoz (OP) kemik kütleğinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (63). Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlı popülasyonun artması ile birlikte kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yükü nedeniyle osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (64).

Tablo 2. DEXA yöntemine göre osteoporoz tanımlaması

Normal : KMY'nin genç erişkinlere göre 1 standart sapma(SS)'ın altında olması

Osteopeni : KMY'nin genç erişkinlere göre -1.0 ile -2.5 SS arasında olması

Osteoporoz : KMY'nin genç erişkinlere göre -2.5 SS'dan daha düşük olması

Yerleşmiş osteoporoz : KMY'nin genç erişkinlere göre -2.5 SS'dan daha düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması

Kemik yapı, mevcut kemik dokusunu tamir etmek ve yerini almak üzere sürekli yenilenme gösterir (65). İnsanlarda büyüme döneminin sonunda en yüksek değerine ulaşan kemik kütlesi, 4-5. dekatlardan itibaren her iki cinsiyette de yaşa bağlı olarak azalmaya başlar ve bu azalma 9-10. dekadlara kadar sürer (66,67). İskeletteki kemik kaybı, apendiküler ve aksial kemiklerde, kortikal ve trabeküler kemik bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Postmenopozal dönemdeki kemik kaybı osteoklastik aktivite artışı sonucu trabeküler kemikte daha belirgin olup sıklıkla vertebra kırıklarına neden olurken, yaşlanmaya bağlı kemik kaybı ise osteoblast sayısında azalma nedeniyle primer olarak kortikal kemikte belirgindir ve daha çok kalça kırığı ile karakterizedir(68-71). Yaşam süreleri boyunca kadınlar trabeküler kemiklerinin %50'sini ve kortikal kemiklerinin %30'unu kaybederler, erkeklerde ise trabeküler kemik kaybı %30 kortikal kemik kaybı ise %20 oranındadır (72). Yaşlılıkta yeni oluşan kemik miktarının rezorbe olan miktardan az olması nedeniyle kemik dokusu miktarı giderek azalır ve yapısal elemanlar kaybolur. Sonuçta, kişide kırık oluşumuna yatkınlık artar (65). Kırık oluşuktan sonra kemiğin bozulmuş olan yapısı ve dayanıklılığının yeniden yapılanmadığı unutulmamalıdır (73). Bununla birlikte OP, yaşam tarzında değişiklik ve uygun tıbbi tedavi ile pek çok kırık önlenerek büyük oranda tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle OP risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi koruyucu sağlık hizmetlerinin gereği sayılırken,

hastaların yaşam kalitesini etkileyen OP'un tedavisi kadar, önlenmesi ve erken tanısı da oldukça önemlidir(72,74,75).

Yaş ve cinsiyet, kemik kütlesi ve kırık riski açısından en güçlü belirleyiciler olup yaşın ilerlemesi ile birlikte hem kadın hem de erkeklerde kemik kaybı artmaktadır. OP, erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir. Bunun nedeni, erkeklerde kemik yıkımını hızlandırıcı menopoz eşdeğeri bir durumun olmaması, iskelet gelişimi sırasındaki yüksek kemik kütlesi oranı ve kısa yaşam beklentisi olmasıdır (76,77).

OP'un kısa ve uzun dönem sonuçları; mortalite, ağrı, fiziksel yetersizlik, tedavi maliyetinde artış, yaşam kalitesinde bozulma ve yeni kırık riskinde artıştır (78). Yaşam süresinin uzaması ile son yıllarda sık karşılaşılan ve tedavisi en pahalı kemik hastalıklarından biri olan OP'da kırıklar için ABD'de yıllık 20 milyar dolar, Avrupa'da ise 25 milyar euro harcanmaktadır. Önümüzdeki 50 yıl içinde ise maliyetin 2 katına çıkması beklenmektedir (79,80). Ancak bu hastalığın sosyal ve ekonomik maliyeti sadece yaşla eksponansiyel olarak artış gösteren kırığa değil, kırık oluşumunun klinik sonuçlarına da bağlıdır (81). Osteoporotik kırıklar sıklıkla vertebra, önkol ve kalçada ortaya çıkarken, vertebra ve kalça kırığı artmış mortaliteyle ilişkilidir (82,83). Kalça kırığına bağlı ölüm, ilk 3-6 ayda en yüksek değerde olup yapılan bir çalışmada %24 olarak gösterilmiştir (84-86).

OP'un tanı ve izleminde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri OP'un derecesi ile kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (87). Bunların arasında kullanılan konvansiyonel radyografi, metabolik kemik hastalıklarının özellikleri ve morfolojik değişiklikleri hakkında fikir verirken, kırıkların yerini de belirler. Ancak vertebra kırıklarını saptamak her zaman kolay değildir. Direkt radyogramda osteoporozu tanımak için KMY'nin %25-30'luk bir kayba uğraması gerektiğinden hafif deformitelerde tanı koymak zordur.

DEXA, osteoporoz tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir(88). Kısa ölçüm süresi, kolay ölçüm yapılması, düşük radyasyon dozu ve duyarlılığın yüksek olması nedeniyle DEXA osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (89).

DEXA tekniğinde maruz kalınan radyasyon miktarı direk grafiye göre oldukça azdır (78).

2.3 Ankilozan Spondilitte Osteoporoz

Osteoporoza yol açan kemik kaybı AS de dahil enflamatuvar artritlerin iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak ekstraosseöz dokularda kalsifikasyon ve kemik oluşumu ile karakterize bir hastalık olan AS'nin osteoporozun sekonder bir nedeni olması paradoksal görünmektedir. AS ve osteoporozun birlikte olduğu hastalarda ilk tanı konulan genellikle AS'dir. AS'de OP prevalansı %18.7(1) ile %62(2) arasında bildirilmiştir. Bu farklılık osteoporoz tespitinde kullanılan farklı metotlar ve hasta seçimindeki varyasyonlardan kaynaklanabilir. Reid ve ark. (90) AS'li erkeklerde yıllık %2.2 kemik kaybı ve yıllık %2.9 total vücut kalsiyum kaybı gösterdiler. AS olmayan ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerde yıllık total vücut kalsiyum kaybı ise sadece %0.7 dir(91).

İlyak krest(92) ve kaburgadan(2) yapılan kemik histolojisi çalışmalarında AS'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek osteopeni prevelansı ve beraberinde hem daha düşük trabeküler kemik kitlesi hem de daha ince kortikal duvar kalınlığı gösterilmiş ancak osteoid volüm ve kalınlığında relatif artış bulunmuştur.

AS'de erken ve hafif formlarda bile aksiyal osteoporoz yaygınlığı artmıştır(3,4) ve demineralizasyon süreci ileri hastalık evrelerine doğru yıllarca devam eder. Bu nedenle devam eden kemik rezorpsiyonu ve azalmış şok absorpsiyonu kapasitesine bağlı olarak, zaten rijit olan omurga kırık ve artan şekilde deforme ve kifotik olma riski altındadır.

2.3.1 Ankilozan spondilitte osteoporoza bağlı kırık riski

Osteoporotik vertebral kompresyon kırıkları AS'li hastaların %21 kadarını etkilemekte olup bu oran beklenenin 5 katıdır(3, 93-95). Kompresyon kırıkları sessizce gelişebilir(93,95). AS'de vertebral kompresyon kırıkları hayatın üçüncü dekadı gibi erken dönemde de ortaya çıkabilir(6). RA daki yaygın kemik kaybının tersine AS'de osteoporoz ve ilişkili kırıkların sadece omurgayı etkilediğine dair yaygın bir görüş vardır(2-4, 6, 90, 94, 96,97).

AS'de minör travmalar bile kırık ve dislokasyona yol açarak spinal kordu travmatize edebilir(98,99). Bu hastalarda daha önceden bel ağrısı mevcut olduğundan spinal kırık tanısı sıklıkla gecikir.

2.3.2. Ankilozan Spondilitte osteoporoz risk değerlendirmesi

Her ne kadar AS'li hastalarda osteoporozun değerlendirilmesi temel olarak diğer herhangi bir hasta grubu ile aynı olsa da, AS'de ortaya çıkan iskelet değişiklikleri önemli yorumlama sorunlarını beraberinde getirir. Hastalığın şiddeti ve aktivitesi, düşük vücut kitle indeksi ve düşük yağ kitlesi yüzdesinin AS'de osteoporoz için yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir(1).

Osteoporozu değerlendirmede görüntüleme teknikleri ve kemik döngüsünün uygun biyokimyasal belirteçleri kombine olarak kullanılır.

2.3.3. Ankilozan Spondilitte osteoporozun etyolojisi

AS'de osteoporoz etyolojisi kompleks olup hem mekanik hem de biyokimyasal faktörleri içermektedir. Geç AS'de ekstrapinal kemik tarafından sağlanan mekanik destek, yerçekimine ve hareketlere bağlı stresler ve kompresif stresleri omurga trabekulasından dağıttığı için Wolf kuralına göre azalmış trabeküler yoğunluk ile sonuçlanır(100). Ekstrapinal kemiğin olmadığı erken hastalıkta sistemik faktörler daha önemli gözükmemektedir(101). Genetik faktörler ve kortikosteroid kullanımı(95) AS'de düşük KMY'ye muhtemelen küçük bir katkı yapmaktadır.

Erken hastalıkta femoral boyunda azalmış KMY(4, 95, 97, 102) AS'de osteoporozun patogeneğinde sistemik mediyatörlerin rol alabileceğini düşündürmektedir. TNF- α , TNF- β ve hem sıçan hem de domuz interlekin 1(IL-1) gibi çeşitli sitokinlerin in vitro olarak potent osteoklast aktive edici faktörler olduğu bulunmuştur (103, 104). Yapılan bir çalışmada serum IL-6 ve TNF- α konsantrasyonları AS'li hastalarda non-inflamatuvar bel ağrısı olan kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur(105). AS'de IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve şiddeti ölçümleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. IL-6 düzeylerinin aynı zamanda başka romatizmal hastalıklarda da enflamatuvar aktivite ile korele olduğu bilinmektedir(106).

Diğer nedenlere bakacak olursak; erkek AS hastalarındaki OP'nin nedenleri araştırılırken hormonlarla ilgili nedenler suçlanmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Mitra ve arkadaşları seks hormonları açısından erkek AS ve erkek kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişlerdir (107). Bu çalışmaya zıt olarak; Frank ve arkadaşları, AS hastalarında kemik kaybının düşük serum seks steroid hormon ve düşük serum osteoprotegerin seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (108).

Kalsitonin ve interferon- γ gibi ajanlar sitokinlerce uyarılan kemik rezorbsiyonunu inhibe edebilir(103, 109). Değişik sitokinler arasındaki kompleks etkileşimler ve kemik turnover üzerindeki etkisi ile ilgili daha detaylı bilgi elde edildikçe, hastalık aktivitesi dönemlerinde osteoporoz gelişimini önlemek için osteoklast aktive edici faktörlerin terapötik olarak inhibe edilmesi mümkün olabilecektir.

2.3.4. Ankilozan Spondilitte osteoporoz değerlendirmesi

AS'li hastalarda ve diğer hastalarda kemik durumunu ölçmede birçok seçenek mevcuttur. Bu yöntemlerin çoğunun AS popülasyonunda formal olarak geçerliliği yapılmamıştır. KMY ve kemik turnover belirteçlerin ölçümü birlikte tam bir değerlendirmeye katkıda bulunabilir.

AS'li hastalarda osteoporozun değerlendirmesinde düz radyografiler kullanılmıştır(2, 6, 110), ancak bu yöntem güvenilir değildir, kuantifiye etmek zordur ve %50 kemik kaybı olmadan demineralizasyonu yakalamayabilir. KMY'nin tespiti için çok daha kusursuz görüntüleme teknikleri mevcuttur. DEXA en çok kullanılanıdır.

DEXA ile ölçülen vertebral KMY'nin AS'nin tüm evreleri boyunca lomber omurganın osteoporotik kırılma eğilimini doğru olarak yansıtmayabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır (5, 6, 13, 90, 95-97, 102, 111, 112). DEXA güvenilir bir şekilde erken AS'deki osteoporozu ve involüsyonel osteoporozu tespit edebilir, ancak ilerlemiş AS'de köprüleşen sindesmofitler L1-L5 vertebralarında osteopeniyi maskeleyebilir ve lomber KMY değerlerinde yanlış bir artış gözlemlenebilir(6, 95, 96, 97). Reid ve ark. (90)AS'li bir grup hastada beklenen lomber vertebra ve total vücut kemik kitlesi arasındaki fark ile L1-L5 vertebralarındaki sindesmofit sayısı arasında

anlamalı bir korelasyon buldular. Bu çalışmanın sonuçları, beklenmedik şekilde yüksek olan vertebral kemik mineral içeriğinin spondilitik omurgada yeni kemik oluşumunu yansıttığını göstermektedir. Yaşlı osteoporozlu hastalarda da osteofit varlığında benzer yanlış KMY değerlendirmeleri gösterilmiştir(112).

Hafif ve orta şiddetli AS'de lomber spinal KMY düşük olmasına rağmen hastalık ilerledikçe progresif olarak artar, kalça boyun KMY ise tüm hasta gruplarında düşüktür ve hastalık şiddeti ve süresi ile ters ilişkili olarak lomber KMY değerlerine zıt bir eğilimi izler. Kalça boynu ölçümleri AS'li hastalarda %72 ve %93 arasında osteopeni olduğunu ve lomber spinal ölçümlere göre osteopeninin daha şiddetli olduğunu göstermiştir(13, 102). Lateral projeksiyonda L3 vertebra (LAT-L3) KMY ölçümü orta-şiddetli AS'de(13), ileri dejeneratif eklem hatalığında (113) ve kortikosteroide bağlı osteoporozda(114) konvansiyonel posteroanterior projeksiyondan daha hassastır. LAT-L3 ölçümünde gözlenen kemik kaybı kalçada gözlenen kemik kaybı ile koreledir. LAT-L3 ölçümü vertebra cismini ankiloze arka elemanlarda izole eder ve kaburgaların ve iliumun süperpozisyon etkisini ortadan kaldırır.

Sonuç olarak her ne kadar erken AS hastalarında konvansiyonel PA DEXA, osteoporozu tespit etme ve tedaviyi izlemede güvenilir bir yol olsa da, hastalığın sonraki evrelerinde paraspinal dokulardaki kalsifikasyon paradoksal olarak yüksek lomber KMY ile sonuçlanabilir ve bu nedenle alternatif görüntüleme teknikleri düşünülmelidir. Kalça boyun DEXA, LAT-L3 DEXA ya da QCT seçenekleri imkan durumuna göre tercih edilen teknik olabilir. AS'nin hangi klinik evresi ya da hangi radyolojik evresinde PA DEXA ölçümlerinin değerini kaybettiğine yönelik bir kesim noktası belirlenmemiştir.

Will ve ark. (111) kontrollerle karşılaştırıldığında ilerlemiş AS hastalarında karpal kemiklerde KMYde %5 düşüş ve beraberinde kalça boynunda da düşük KMY gösterdiler. Bu tespit, hastalık ilerledikçe kemik kaybının trabeküler kemik gibi kortikal kemiği de etkilediğini göstermektedir.

Birçok çalışma (3, 6, 13, 95, 102, 111)AS'de baskın olarak aksiyal iskelette devam eden bir demineralizasyon olduğunu, KMYnin progresif olarak hastalık

süresi ve artan spinal kısıtlılığa bağlı olarak düştüğü ve vertebral kırık oranında artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Kemik turnoveri biyokimyasal markırları

Biyokimyasal belirteçler sensitivite ve spesifite bakımından farklıdırlar ve hastalığa özgü değildirler. Bu belirteçler osteoporozun bazı tedavi formları için hangi hastaların yanıt verebileceğini belirlemede ve tedaviye yanıt izlemede yararlı olabilirler.

AS'li hastalarda hem azalmış kemik yapımı(115, 116) hem de artmış kemik yıkımı(1, 115, 117) bildirilmiştir, ancak farklı grupların bulguları arasında açık bir konsensüs yoktur. Bu çalışmalar kemik yapım ve yıkımının birçok belirtecinin eş zamanlı olarak ölçülmesinin önemini vurgulamıştır.

Kemik yapımı biyokimyasal markırları

Serum osteokalsin: Serum osteokalsini kemik yapımının çok hassas ve spesifik bir belirtecidir. Sentezi paratiroid hormon ve D vitamini tarafından uyarılır. Bazı çalışmalarda AS ve diğer enflamatuar artritlerde dolaşımdaki serum osteokalsin seviyeleri düşük bulunmuş ve bunun azalmış kemik yapımını gösterdiği belirtilmiştir(118). Diğer bazı çalışmalar Serum osteokalsin düzeyinin değmediğini bildirmiştir(11, 13, 117).

İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve IGF bağlayıcı protein (IGFBP3): IGF-1 kemik de dahil doku düzeyinde büyüme hormonunun etkisine aracılık eder. Asıl bağlayıcı proteini, IGFBP3, IGF-1'in kemikte anabolik etkisini arttırabilir ve ikisinin düzeyi birlikte osteoblast fonksiyonunu yansıtır(119).

IGFBP3 düzeylerinin AS'li hastalarda düşük olduğu bulunmuş ve IGF-1 ile osteokalsin konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon da bildirilmiştir(116). IGFBP3 düzeyleri ESH ile negatif koreledir, bu durum enflamasyonun büyüme hormonuna yanıt olarak IGFBP3 sentezini bozabileceğini göstermektedir. AS'de düşük IGFBP3 seviyesi IGF-1 aktivitesini azaltıyor olabilir(116).

Kemik yıkım markırları

Üriner kemik yıkım belirteçleri olan piridinolin, deokspiridinolin ve C-telopeptit ile sabah tutukluğu, Larsen radyolojik kalça skoru, ESH ve CRP arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur(1, 115, 117). Daha aktif hastalığı olan

altgrupta(CRP>20mg/dl) CRP ile olan korelasyon en belirgin bulunmuştur(115). Schober indeksi ve yağ kitle yüzdesinin bu üriner yıkım belirteçleri ile negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir(1). Bu çalışmalar aktif enflamasyon fazlarında, kemik yapımı ve yıkımı dengesinin genel bir kemik kaybı yönünde bozulduğunu göstermektedir (115-117). Akut faz yanıtı ile kemik kaybı oranı arasında daha detaylı bir ilişki elde edilirse, taramada osteoporotik olmayanlarda bile daha aktif dönemlerde intermitan profilaktik antirezorptif tedavi stratejileri hedeflenebilir. Normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hatağı dışlamadığı için, semptomatik alevlenmeler sırasında antirezorptif tedavinin potansiyel yararı araştırılmalıdır.

2.3.5. Ankilozan Spondilitte osteoporoz tedavisi

Osteoporozun tedavisi primer önleyici tedavi ve sekonder önleyici yaklaşım olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin alt grupları tablo 3’de verilmiştir (5). Etidronatın yeni vertebral kompresyon kırık oranını azalttığı gözlenmiştir (95). Alendronat tedavisinin ise aksiyel ve periferik iskelette KMY’yi arttırdığı bilinmekle birlikte lomber vertebra KMY’de yılda %3 ve femur boynunda ise %2 oranında artış saptanmıştır (95). Günümüzde yapılan bir çalışmada bir amino bifosfonat olan pamidronatın OP’yi önleminin yanı sıra AS hastalarında klinik ve radyolojik iyileşme de sağladığı yayınlanmıştır (120). Başka bir çalışmada TNF-a inhibitörü olan infliksimab’ın kemik mineral yoğunluğunu arttırdığına yönelik umut verici sonuçlar bildirilmiştir (121).

Elli yaş üstündeki erkeklerdeki vertebral kompresyon kırıklarının yaklaşık olarak %27’sinin nedeni hipogonadizmdir. Erkek OP’sinde testosteron tedavisinin kullanımı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte hipogonadik erkeklerde bu tedavi ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ayrıca hipogonadal erkeklerdeki OP bifosfonatlar ile tedavi edilmekle birlikte son zamanlarda insan PTH’ı olan teriparatide ile de olumlu sonuçlar gözlenmiştir (122).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 18.03.2011 tarih ve 59 no'lu yerel etik kurul onayı alınarak başlandı. Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 2007–2011 tarihleri arasında başvurup ankilozan spondilit tanısıyla dosya açılan 18–60 yaşlar arası kadın ve erkek hastalardan kontrol amacıyla polikliniğimize ardışık olarak tekrar başvuran 86 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar için alınma ve dışlama kriterleri şunlardı:

i. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı almış olması
2. Çalışmaya katılmaya onay vermiş olması
3. Başka çalışmada yer almamış olması
4. Dosya kayıtlarının tam olması

ii. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Osteoporoz için risk faktörü olabilecek başka sistemik hastalık olması (Diyabetes mellitus, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, tiroid veya paratiroid bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı).
2. Osteoporotik etkisi olan ilaç kullanmak (bifosfanatlar, glukokortikoidler, antikonvülsanlar, kumarin türevleri).
3. Osteoporoz tedavisi alıyor olmak

Hastalarla aynı yaş grubundan, inflamatuvar bir romatizmal hastalığı ve osteoporoz için risk faktörü olabilecek başka sistemik hastalığı (Diyabetes mellitus, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, tiroid veya paratiroid bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı) olmayan ve osteoporotik etkisi olan herhangi bir ilaç (glukokortikoidler, antikonvülsanlar, kumarin türevleri) kullanmayan, polikliniğimize mekanik bel ağrısı veya eklem ağrısı nedeniyle başvuran 50 hasta kontrol grubu olarak alındı. Kontrol hastalarının yaş, kilo, boy, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi.

Hastaların yaş, boy, kilo, eğitim durumu, meslek, şikayetin süresi, şikayetin başlama yaşı, tanı alma yaşı, aile öyküsü, daha önce aldığı tedaviler, demografik bulguları kaydedildi. Dosya kayıtlarından HLA-B27 durumu belirlendi. Hasta muayene edilerek periferik eklem tutulumu araştırıldı. Hastalık aktivitesi için

visuel analog skala ve Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ), Mobilizasyon kısıtlılığı için Bath ankilozan spondilit metrolojik indeks (BASMI), fonksiyonel durum için Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI), radyolojik durum için Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks (BASRI) skorları kullanıldı.

Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçüldü. Hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istendi. Sorular 10cm uzunluğundaki bir horizontal görsel analog skala üzerine işaret konarak yanıtlandı. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplandı ve diğer sorularınkiyle toplandı. BASDAİ skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edildi. BASDAİ >4 yüksek hastalık aktivitesi, ≤4 olanlar düşük hastalık aktivitesi olarak kabul edildi. Servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, lomber lateral fleksiyon, modifiye schober, intermalleolar mesafe ölçülerek BASMI skoru hesaplandı. Hastaların servikal, lomber, pelvis ve kalça grafileri değerlendirilerek BASRI skoru hesaplandı. BASRI; sakroilyak eklemler, lomber ve servikal omurga ve kalça eklemlerindeki değişiklikleri (0-4 arasında) değerlendiren global bir skorlama sistemidir. Radyolojik değerlendirmede sindesmofit varlığı araştırıldı ve en az bir sindesmofit olması var veya yok şeklinde kaydedildi. Vertebra kırığını belirlemek için tüm hastaların torakal ve lomber grafileri değerlendirilerek T4-L5 vertebralarda vertebra cisminin ön, orta ya da arka kısmında %20'den fazla yükseklik azalması kırık varlığı olarak tanımlandı. Enflamatuar bel ağrısı başlamasından itibaren geçen süre 10 yılın altından olan hastalar erken 10 yıl ve üzeri olanlar geç evre hastalar olarak sınıflandırıldı. Bel ağrısı başlama yaşı 16'nın altında olanlar juvenil başlangıçlı olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrollerin DEXA yöntemi (Hologic discovery QDR 4500 A Seri, Waltham, USA) ile arka-ön vertebra, femur ve lateral vertebra kemik mineral ölçümü yapıldı. Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre arka-ön vertebra ve kalça verilerine dayanılarak konuldu (Tablo 2). Vertebra ve kalça T skorlarına göre osteoporoz veya osteopeni varlığı var veya yok şeklinde kaydedildi. Kullanılan NHANES veri bankasında lateral vertebra için referans popülasyon verileri olmadığından lateral vertebra DEXA ölçümlerinde standart

sapmalar verilmedi, sadece KMY değerleri olarak verildi. Ancak lateral vertebra KMY değerlerine göre alt grup analizleri yapabilmek için lateral vertebra total KMY 0.650g/cm^2 değeri -2.5 SS için eşik değer olarak alındı ve daha düşük değerleri olan hastalar osteoporoz olarak kabul edildi(167). Laboratuvar değerlendirmede rutin tam kan ve biyokimya, sedimentasyon hızı, C reaktif protein düzeyleri bakıldı.

Hasta ve kontrol grupları kemik dansitesi ve osteopeni-osteoporoz sıklığı bakımından karşılaştırıldı. Gruplar arasında KMY değerleri de karşılaştırılarak lateral projeksiyonda ölçülen vertebra KMY'nin PA vertebra ve kalça ölçümlerine göre daha hassas olup olmadığı araştırıldı. Hasta grupta HLA-B27 durumu, hastalık evresi, hastalık aktivitesi, radyolojik ilerleme, hastalık başlama yaşı, tanısal gecikme, sindesmofit varlığı ve spinal mobilitenin osteoporoz sıklığı, fraktür sıklığı, KMY değerleri ile ilişkisi araştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 yazılımı kullanıldı. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama (mean) $\pm$ SD kategorik değişkenler yüzde olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren ve ortalamaları alınabilen verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için independent student- t testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Chi-Square testi; parametreler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Odds ratio (OR) 95% güven aralığında 2X2 tablo ile hesaplandı. $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 69'u (%80.2) erkek 17'si (%19.8) kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması 34.53 ± 8.95 yıl, ortalama vücut kitle indeksi(VKİ) 24.13 ± 3.98 kg/m² idi. Kontrol grubunun 35'i (%70.0)erkek 15'i (%30) kadındı. Kontrol grubunda ortalama yaş 32.65 ± 10.64 yıl, ortalama VKİ 24.87 ± 3.25 kg/m² idi. İki grup arasında cinsiyet oranları, yaş ve VKİ bakımından anlamlı bir farklılık yoktu($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

		Hasta(n=86)	Kontrol(n=50)	p
Yaş (yıl) ^a		34.53±8.95	32.65±10.64	0.275
VKİ (kg/m ²) ^a		24.13±3.98	24.87±3.25	0.271
Erkek ^b		69(%80.2)	35(%70.0)	0.175
Medeni hali ^b	Evli	35(70)	65(75.5)	0.739
	Bekar	14(28)	20(23.2)	
	Boşanmış	1(2)	2(2.3)	
Eğitim durumu ^b	Okur-yazar değil	3(6)	12(14)	0.367
	Okuma-yazma biliyor	6(12)	7(8)	
	İlkokul	16(32)	33(38)	
	Ortaokul	5(10)	7(8)	
	Lise	8(16)	12(14)	
	Üniversite	7(14)	12(14)	
	Yüksek lisans-doktora	5(10)	4(4.6)	
Meslek ^b	Memur	17(34)	31(36)	0.695
	İşçi	7(14)	17(19.8)	
	Ev hanımı	9(18)	9(10.5)	
	Çiftçi	5(10)	11(12.8)	
	Öğrenci	7(14)	10(11.6)	
	Emekli	0(0)	1(1.2)	
	Diğer	5(10)	7(8)	

^aortalama±SS, ^bsayı(%)

Hasta grubunda HLA-B27 pozitiflik oranı %65.7 idi. AS'li hastaların %43'ü erken dönem % 57'si geç dönem AS olarak sınıflandırıldı. Hastaların % 78'inde aile hikayesi yokken %22'sinde en az bir aile bireyinde spondilartropati öyküsü mevcuttu. Hastaların %18.6'sı juvenil başlangıçlı idi. Çalışma başlangıcında hastaların % 64'ü biyolojik ajan, %33.7'si NSAİ ilaç kullanmaktaydı. BASDAİ değerlerine göre hastaların % 74.4'ü düşük hastalık aktivitesine sahip iken % 25.6'sı yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Radyolojik değerlendirmede en az bir sindesmofit varlığı olanların oranı % 37.2 idi. Hastalarımızın klinik özellikleri tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. AS hastalarının klinik özellikleri.

Tani süresi(yıl) ^a		4,84±4,83
Periferik artrit öyküsü ^b		22(25.6)
Aile hikayesinde SpA ^b		19(22)
Jüvenil başlangıç ^b		16(18.6)
Aktif hastalık ^b		22(25.6)
HLA-B27(+) ^b		46/70(65.7)
İlk şikayetlerin başlama süresi(yıl) ^a		11,74±7,36
Mevcut tedavi ^b	NSAİİ veya NSAİİ+SLZ	29(33.7)
	TNF- α inhibitörü	55(64)
	İlaç almıyor	2(2.3)
Erken evre ^b		37(43)
Tanısal gecikme süresi(yıl) ^a		6,90±6,44
Enlamatuar bel ağrısı başlama yaşı(yıl) ^a		22,33±7,76
BASDAI ^a		2,69±1,86
BASMI ^a		3,21±2,44
BASFI total skor ^a		31,31±27,98
ESH (mm/saat) ^a		18,30±20,77
CRP(mg/l) ^a		3,45±5,42
BASRI ^a		6,30±3,13
Sindesmofit varlığı ^b		32(37.2)
Kompresyon kırığı varlığı ^b		24(28)

^a ortalama±SS, ^b sayı(%)*Hasta ve kontrol gruplarının kemik kaybı yönünden karşılaştırılması*

Hasta ve kontrol gruplarının PA vertebra, femur boyun ve total ile lateral vertebra DEXA sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. PA vertebra L1-L4 KMY değerleri ve T skorları bakımından iki grup arasında fark saptanmazken(p>0.05) femur boyun ve total KMY değerleri ve T skorları ile lateral vertebra KMY değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü(p<0.05).

PA vertebra T skorlarına göre hasta grubunda %14.1 oranında osteoporoz mevcut iken kontrol grubunda %6.3 oranında osteoporoz mevcuttu. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p>0.05). PA vertebra T skoruna göre düşük kemik kitlesi(osteopeni+osteoporoz) olanların oranı hasta grubunda %45.9 kontrol

grubunda %31.3 idi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Femur boyun ve total T skorlarına göre hasta grubunda %10.1 oranında osteoporoz mevcut iken kontrol grubunda osteoporoz yoktu (%0). Düşük kemik kitlesi oranları hasta grubunda %44.3 ve kontrol grubunda %20.8 idi. Femur boyun ve total T skorlarına göre osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Herhangi bir bölgede(femur boyun, femur total veya PA vertebra değerlerine göre) osteoporoz oranı hasta grubunda %23.5 kontrol grubunda ise %6.3 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Herhangi bir bölgede düşük kemik kitlesi oranları ise hasta grubunda %60 kontrol grubunda %37.5 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0.05$). Lateral vertebra total KMY 0.650g/cm^2 değeri -2,5 SS için eşik değer olarak alındığında hasta grubunda osteoporoz oranı %33.9 kontrol grubunda ise %4.8 olarak bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında DEXA sonuçlarının karşılaştırılması.

	Hasta(n=86)	Kontrol(n=50)	p
PA L1-L4 KMY (gr/cm^2) ^a	0.976±0.163	0.996±0.120	0.460
Femur boyun KMY (gr/cm^2) ^a	0.811±0.150	0.884±0.169	0.012
Femur Total KMY (gr/cm^2) ^a	0.938±0.167	1.032±0.284	0.020
Lateral L2 KMY (gr/cm^2) ^a	0.666±0.148	0.749±0.105	0.002
Lateral L3 KMY (gr/cm^2) ^a	0.680±0.192	0.796±0.116	0.001
Lateral L4 KMY (gr/cm^2) ^a	0.794±0.209	0.923±0.164	0.001
Lateral total KMY (gr/cm^2) ^a	0.718±0.166	0.823±0.118	0.001
PA vertebra osteoporoz ^b	14.1	6.3	0.168
PA vertebra düşük kemik kitlesi ^b	45.9	31.3	0.099
Femur osteoporoz ^b	10.1	0	0.024*
Femur düşük kemik kitlesi ^b	44.3	20.8	0.007
Herhangi bölge osteoporoz ^b	23.5	6.3	0.011
Herhangi bölge düşük kemik kitlesi ^b	60	37.5	0.013
Lateral vertebra osteoporoz ^b	33.9	4.8	0.000

^a ortalama±SS, ^b %, * Fisher's Exact Test

Erken dönem hastaların kontrol hastalarıyla karşılaştırmasında PA vertebra, femur intertrokanterik ve lateral vertebra KMY değerleri erken dönem hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) ancak femur boyun ve total KMY değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Vertebra osteoporoz ve düşük kemik kitlesi, femur düşük kemik kitlesi oranları erken dönem hastalarda kontrol hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Erken AS hastaları ile kontrol grubunun DEXA sonuçlarının karşılaştırılması tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Erken AS hastaları ile kontrol grubunun DEXA sonuçlarının karşılaştırılması.

	Erken AS (n=37)	Kontrol (n=50)	p
PA L1-L4 KMY ^a	0.918±0.148	0.996±0.120	0.010
Femur boyun KMY(gr/cm ²) ^a	0.828±0.135	0.884±0.169	0.108
Femur total KMY(gr/cm ²) ^a	0.935±0.159	1.032±0.284	0.074
Lateral L2 KMY (gr/cm ²) ^a	0.681±0.130	0.749±0.105	0.019
Lateral L3 KMY (gr/cm ²) ^a	0.719±0.163	0.796±0.116	0.026
Lateral L4 KMY (gr/cm ²) ^a	0.864±0.195	0.923±0.164	0.183
Lateral total KMY (gr/cm ²) ^a	0.757±0.145	0.8234±0.118	0.042
PA vertebra osteoporoz ^b	22.2	6.3	0.032
PA vertebra düşük kemik kitlesi ^b	61.1	31.3	0.006
Femur osteoporoz ^b	5.7	0.0	0.175*
Femur düşük kemik kitlesi ^b	45.7	20.8	0.016
Lateral vertebra osteoporoz ^b	26.9	4.8	0.009

^a ortalama±SS, ^b %, * Fisher’s Exact Test

Geç dönem hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında KMY değerleri açısından iki grup arasında ortalama PA vertebra KMY anlamlı olarak farklı değilken ($p>0.05$) femur boyun ve lateral vertebra KMY değerleri geç dönem hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü(femur boyun $p<0.05$, tüm lateral değerler için $p<0.01$). PA vertebra osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu($p>0.05$). Femur osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları ile lateral vertebra osteoporoz oranı ise geç dönem hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.5$). Geç As hastaları ile kontrol grubunun DEXA sonuçlarının karşılaştırılması tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Geç AS hastaları ile kontrol grubunun DEXA sonuçlarının karşılaştırılması.

	Geç AS (n=49)	Kontrol (n=50)	p
PA L1-L4 KMY ^a	1.018±0.161	0.996±0.120	0.453
Femur boyun KMY(gr/cm ²) ^a	0.797±0.161	0.884±0.169	0.013
Femur total KMY(gr/cm ²) ^a	0.940±0.174	1.032±0.284	0.065
Lateral L2 KMY (gr/cm ²) ^a	0.655±0.161	0.749±0.105	0.003
Lateral L3 KMY (gr/cm ²) ^a	0.650±0.209	0.796±0.116	0.000
Lateral L4 KMY (gr/cm ²) ^a	0.739±0.206	0.923±0.164	0.000
Lateral total KMY (gr/cm ²) ^a	0.687±0.177	0.8234±0.118	0.000
PA vertebra osteoporoz ^b	8.2	6.3	0.716
PA vertebra düşük kemik kitlesi ^b	34.7	31.3	0.718
Femur osteoporoz ^b	13.6	0.0	0.010*
Femur düşük kemik kitlesi ^b	43.2	20.8	0.021
Lateral vertebra osteoporoz ^b	36.4	4.8	0.000

^a ortalama±SS, ^b %, *Fisher's Exact Test

Hasta grubunda alt grup analizleri

Hastalık evresi ile kemik kaybı ve diğer klinik özelliklerin ilişkisi

AS'li hastalar enflamatuvar bel ağrısının başlamasından itibaren geçen süre dikkate alınarak 10 yıldan az olanlar erken, 10 yıl ve üzeri olanlar geç dönem hastalar olarak alt gruplara ayrıldılar. İki grubun hastalık özellikleri ve DEXA sonuçlarının karşılaştırılması tablo 8'de verilmiştir. Yapılan analizde iki alt grup arasında hastalık aktivitesi (BASDAİ) ve fonksiyonel durum (BASFI) skoru açısından erken ve geç dönem hastalar arasında anlamlı olarak farklı değildi ($p>0.05$), buna karşın BASMI ve BASRI total skoru geç grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Ortalama vertebra KMY değeri geç evre hastalıkta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Femur boyun ve total KMY değerleri iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı değildi ($p>0.05$). Lateral vertebra KMY değerlerinden L4 düzeyi geç dönem hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Osteoporoz yönünden iki alt grup arasında yapılan karşılaştırmada erken dönem hastalarda vertebra osteoporoz oranı daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$). Vertebra düşük kemik kitlesi oranı erken

grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Femur değerlerine göre iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Lateral vertebra KMY değerlerine göre geç dönem hastalarda erken döneme göre osteoporoz oranı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Geç dönem hastalarda sindesmotit ve kırık varlığı oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 8. Erken ve geç AS hastalarının kemik ölçümleri, klinik ve radyolojik parametreler yönünden karşılaştırılması.

	Erken (n=37)	Geç (n=49)	p
BASDAİ ^a	2.74±1.81	2.66±1.92	0.851
BASMI ^a	2.52±2.05	3.71±2.59	0.031
BASFİ total ^a	28.28±23.62	33.47±30.81	0.420
BASRI ^a	4.87±2.73	7.409±2.98	0.000
PA L1-L4 KMY (gr/cm ²) ^a	0.918±0.148	1.018±0.161	0.005
Femur boyun KMY (gr/cm ²) ^a	0.828±0.135	0.797±0.161	0.380
Femur Total KMY (gr/cm ²) ^a	0.935±0.159	0.941±0.174	0.884
Lateral L2 KMY (gr/cm ²) ^a	0.681±0.130	0.655±0.161	0.512
Lateral L3 KMY (gr/cm ²) ^a	0.719±0.163	0.650±0.209	0.173
Lateral L4 KMY (gr/cm ²) ^a	0.864±0.195	0.739±0.206	0.021
Lateral total KMY (gr/cm ²) ^a	0.757±0.145	0.687±0.177	0.110
Aktif hastalık ^b	27.0	24.5	0.789
PA vertebra osteoporoz ^b	22.2	8.2	0.066
PA vertebra düşük kemik kitlesi ^b	61.1	34.7	0.016
Femur osteoporoz ^b	5.7	13.6	0.290*
Femur düşük kemik kitlesi ^b	45.7	43.2	0.822
Lateral vertebra osteoporoz ^b	30.8	36.4	0.652
Sindesmotit varlığı ^b	22.9	48.8	0.020
Kırık varlığı ^b	14.3	39.0	0.016

^a ortalama±SS, ^b %, * Fisher's Exact Test

DEXA sonuçları ve hastalık özellikleri ile ilişkisi

Hastalar düşük kemik kitlesi (PA vertebra, femur boyun veya total KMY değerlerinden herhangi birinde T skoru <-1) ve normal kemik kitlesi durumuna göre iki gruba ayrıldılar. Tablo 9'da iki grubun özellikleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında periferik artrit öyküsü, cinsiyet, hastalık evresi,

sindesmofit varlığı, kırık varlığı oranları bakımından anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$). Düşük kemik kitlesi olan grupta hastalık evresi bakımından erken evrede olanların oranı düşük kemik kitlesi olmayan gruba göre daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yaş, hastalık süresi, tanısız gecikme, BASDAİ ve BASMI skorları, ESH, CRP ve BASRI skorları da iki grup arasında farklı değildiken($p>0.05$) düşük kemik kitlesi olan grupta ortalama VKİ anlamlı olarak daha düşük ve ortalama BASFI total skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 9. KMY değerleri düşük (herhangi bir bölgede T skoru <-1) ve normal olan AS hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından karşılaştırılması.

	Düşük kemik kitlesi olan hastalar (n=51)	Normal kemik kitlesi olan hastalar (n=34)	p
Periferik artrit öyküsü ^a	27.5	23.5	0.686
Erkek ^a	84.3	73.5	0.223
Erken hastalık evresi ^a	47.1	35.3	0.282
Aktif hastalık ^a	23.5	29.4	0.544
Sindesmofit varlığı ^a	42.6	25.0	0.126
Kırık varlığı ^a	31.9	21.4	0.328
Yaş(yıl) ^b	34.55±9.36	34.58±8.56	0.984
VKİ(kg/m ²) ^b	23.15±3.56	25.77±3.96	0.002
Hastalık süresi(yıl) ^b	11.20(6.98)	12.73±7.92	0.353
Tanısal gecikme(yıl) ^b	6.57±5.88	7.59±7.23	0.482
BASDAİ ^b	2.69±1.84	2.77±1.90	0.841
BASMI ^b	3.27±2.61	3.0313 ±2.18	0.678
BASFI ^b	37.95±30.08)	22.42±22.27)	0.015
ESH(mm/saat) ^b	18.98±21.57	17.38±20.12	0.732
CRP (mg/l) ^b	3.55±5.64	3.35±5.24	0.872
BASRI ^b	6.70±3.18	5.59±3.01	0.133

^a%, ^bortalama±SS

Hastalar herhangi bir bölgede osteoporoz (PA vertebra, femur boyun veya total KMY değerlerinden herhangi birinde T skoru ≤ -2.5) olup olmamasına göre ayrıldığında yapılan analizin sonuçları Tablo 10'da verilmiştir. İki grup arasında periferik artrit öyküsü, cinsiyet, hastalık aktivitesi, sindesmofit varlığı, kırık varlığı

oranları bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Osteoporozu olan grupta hastalık evresi bakımından erken evrede olanların oranı osteoporozu olmayan gruba göre daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yaş, hastalık süresi, tanısal gecikme, BASDAİ ve BASMI skorları, CRP ve BASRI skorları da iki grup arasında farklı değilken ($p>0.05$) osteoporoz grubunda ortalama VKİ anlamlı olarak daha düşük ve BASFI skoru ve ESH değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 10. Osteoporozu olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından karşılaştırılması.

	Osteoporozu olan (n=20)	Osteoporozu olmayan (n=65)	p
Periferik artrit	25.0%	26.2%	0.918
Erkek ^a	90.0%	76.9%	0.201
Erken hastalık evresi ^a	55.0%	38.5%	0.191
Aktif hastalık ^a	30.0%	24.6%	0.631
Sindesmofit varlığı ^a	42.1%	33.9%	0.521
Kırık varlığı ^a	42.1%	23.2%	0.113
Yaş(yıl) ^b	33.55±11.30	34.88±8.24	0.567
VKİ(kg/m ²) ^b	22.07±3.63	24.90±3.79	0.004
Hastalık süresi(yıl) ^b	9.45±6.75	12.56±7.44	0.100
Tanısal gecikme(yıl) ^b	6.85±6.33	7.02±6.51	0.921
BASDAİ ^b	3.16±1.89	2.59±1.83	0.230
BASMI ^b	3.33±1.81	3.12±2.60	0.745
BASFI ^b	46.53±28.13	26.76±26.51	0.007
ESH(mm/saat) ^b	26.35±29.29	15.88±17.09	0.049
CRP(mg/l) ^b	5.01±5.86	2.99±5.27	0.148
BASRI ^b	7.00±2.99	6.03±3.18	0.236

^a%, ^bortalama±SS

Lateral vertebra KMY değerine göre osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

AS hastaları lateral vertebra KMY ölçümünde 0.650g/cm² değeri -2.5 SS için eşik değer olarak alınıp hastalar osteoporozu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba

ayrıldığında yapılan analizin sonuçları tablo 11’de verilmiştir. BASMİ skoru, BASFİ total skoru, ESH, sindesmofit ve kırık varlığı oranları osteoporozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). BASRİ skoru, BASDAİ skoru, yaş ve tanısal gecikme süresi de osteoporoz grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yine CRP düzeyi, tanı süresi, VKİ, cinsiyet oranı, hastalık evresi, hastalık aktivitesi ve HLA-B27 durumu bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 11. Lateral vertebra KMY değerlerine göre osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.

	Osteoporozu olan (n=20)	Osteoporoz olmayan (n=65)	p
Yaş(yıl) ^a	36.09±10.84	32.34±9.42	0.113
VKİ(kg/m ²) ^a	24.68±4.81	24.25±3.32	0.633
Tanısal gecikme	8.69±9.07	6.13±5.55	0.192
BASDAİ ^a	3.25±1.98	2.83±1.73	0.412
BASFİ ^a	46.41±28.51	25.37±27.4	0.012
BASMİ ^a	4.17±3.09	2.54±1.90	0.022
BASRİ ^a	8.00±3.16	5.37±2.92	0.003
ESH(mm/saat) ^a	25.50±26.97	13.44±15.53	0.033
HLA-B27(+) ^b	81.3	64.7	0.234
Aktif hastalık ^b	30.0	28.2	0.885
Sindesmofit varlığı ^b	55.0	25.7	0.030
Kırık varlığı ^b	55.0	17.1	0.003
Erkek ^b	77.3	79.7	0.800

^aortalama± SS, ^b%

Kemik ölçümü sonuçları ile hastalık özellikleri arasında korelasyon analizi

Hastaların KMY değerleri ile çeşitli hastalık özelliklerinin korelasyon analizi tablo 12’de verilmektedir. Hastalarda lateral vertebra KMY ile PA vertebra($r=0.512$, $p=0.000$) ve femur boyun KMY değerleri($r=0.512$ $p=0.000$) arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon mevcuttu. PA vertebra KMY dışında femur boyun, total ve tüm lateral vertebra KMY değerleri modifiye schober

ölçümleriyle pozitif olarak ve BASFİ ve BASRİ skoru ile negatif olarak korele idi. Lateral vertebra KMY ile BASRİ skoru arasındaki ilişki daha kuvvetli idi. PA vertebra KMY ise BASRİ skoru ile pozitif olarak koreleydi ancak bu korelasyon anlamlı değildi ($r=0.026$, $p=0.26$). PA vertebra KMY hastalık süresi ile pozitif olarak korele idi.

Lateral lomber KMY ile ESH, BASMİ skoru, BASFİ total skoru ve hastalık süresi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. Femur boyun ve total KMY değerleri ile BASMİ skoru arasında korelasyon yoktu. Herhangi bir bölgede ölçülen KMY'nin BASDAİ ve CRP düzeyi ile korelasyonu yoktu.

Tablo 12. AS hastalarında bazı özelliklerin KMY değerleriyle korelasyon analizi (Pearson).

		CRP	ESH	BASDAİ	BASMİ	M. schober	BASFİ	BASRİ	Hastalık Süresi
PA L1-L4 KMY	r	0.066	-0.187	-0.072	0.131	0.018	-0.107	0.076	0.222
	p	0.553	0.088	0.520	0.257	0.871	0.355	0.515	0.044
Femur boyun KMY	r	-0.187	-0.158	-0.207	-0.032	0.232	-0.353	-0.272	-0.140
	p	0.104	0.166	0.070	0.794	0.047	0.003	0.022	0.224
Femur total KMY	r	-0.042	-0.103	-0.064	-0.070	0.230	-0.286	-0.282	-0.024
	p	0.715	0.367	0.576	0.557	0.047	0.015	0.016	0.832
Lateral L2 KMY	r	-0.157	-0.246	0.003	-0.341	0.453	-0.275	-0.411	-0.250
	p	0.238	0.060	0.983	0.013	0.000	0.046	0.002	0.058
Lateral L3 KMY	r	-0.120	-0.233	0.007	-0.355	0.405	-0.287	-0.464	-0.296
	p	0.372	0.076	0.956	0.009	0.002	0.037	0.000	0.024
Lateral L4 KMY	r	-0.194	-0.330	-0.025	-0.339	0.485	-0.371	-0.444	-0.261
	p	0.144	0.011	0.853	0.013	0.000	0.006	0.001	0.048
Lateral total KMY	r	-0.129	-0.293	0.004	-0.379	0.491	-0.327	-0.466	-0.266
	p	0.335	0.024	0.977	0.005	0.000	0.017	0.000	0.044

Hastaların kompresyon kırığı varlığına göre analizi

Hastaların % 28'inde kompresyon kırığı mevcuttu. Kırık tespit edilenlerin % 76.2'si geç dönem AS'li hastalardı ve bu oran kırığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Kırığı olanlarla olmayanlar arasında HLA-B27 durumu, juvenil başlangıç, hastalık aktivitesi ve aile hikayesi bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Vertebra osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları kırık varlığına göre anlamlı olarak değişmemektedir ($p>0.05$). Femur ve lateral vertebra

değerlerine göre ise kırığı olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek osteoporoz oranı mevcuttu ($p<0.05$). Kırığı olan ve olmayan gruplar periferik artrit öyküsü ve sindesmofit varlığı bakımından karşılaştırıldıklarında periferik artrit öyküsü bakımından anlamlı fark yokken($p>0.05$) kırığı olanlarda sindesmofit varlığı oranı belirgin olarak yüksekti($p<0.01$). Kırık varlığına göre yapılan analizin sonuçları tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Kırık varlığına göre hasta alt gruplarının kemik kaybı ve hastalık özellikleri açısından karşılaştırılması.

	Kırığı olan(%)	Kırığı olmayan(%)	P
PA vertebra osteoporoz	19.0	13.0	0.504
PA vertebra düşük kemik kitlesi	47.6	48.1	0.967
Femur osteoporoz	27.8	5.9	0.013
Femur düşük kemik kitlesi	61.1	41.2	0.145
Lateral vertebra osteoporoz	64.7	23.7	0.003
Geç hastalık evresi	76.2	45.5	0.016
Aktif hastalık	23.8	29.1	0.645
Sindesmofit varlığı	61.9	27.3	0.005
Periferik artrit öyküsü	38.1	21.8	0.150
HLA-B27(+)	70.6	63.8	0.615

Kırığı olanlarda yaş, tanısal gecikme süresi, hastalık süresi, BASMI skoru, BASRI total skoru anlamlı olarak daha yüksekti($p<0.05$). PA vertebra KMY değerleri de kırığı olanlarda daha yüksekti ancak anlamlı düzeyde değildi. Femur boyun ve total KMY değerleri ile lateral vertebra KMY değerlerinin tümü kırık grubunda anlamlı olarak daha düşüktü($p<0.05$). İki grup arasında VKİ, BASDAİ skoru, BASFI total skoru, ESH, CRP düzeyleri anlamlı olarak farklı değildi($p>0.05$). Kırığı olan ve olmayan AS hastaların klinik özellikler, aktivite, fonksiyon, mobilite ve radyolojik indeksler ile KMY değerleri açısından karşılaştırılması tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Kırığı olan ve olmayan hastaların klinik özellikler, aktivite, fonksiyon, mobilite ve radyolojik indeksler ile KMY değerleri açısından karşılaştırılması.

	Kırık olan (ortalama±SS)	Kırık olmayan (ortalama±SS)	p
Yas(yıl)	38.76±10.80	32.60±7.96	0.008
VKİ(kg/m ²)	24.94±3.91	23.39±3.98	0.133
Hastalık süresi(yıl)	15.14±8.70	9.59±5.60	0.002
Tanısal gecikme(yıl)	9.80±9.25	5.60±4.60	0.011
BASDAI skoru	2.83±2.09	2.86±1.77	0.946
BASMI skoru	4.40±2.87	2.51±2.00	0.003
BASFI Total skor	41.27±32.65	29.50±25.52	0.109
ESH (mm/saat)	24.19±23.40	17.53±20.66	0.230
CRP (mg/l)	5.33±6.65	3.10±5.26	0.135
BASRI total skoru	8.57±3.04	5.40±2.78	0.000
PA L1-L4 KMY (gr/cm ²)	0.993±0.222	0.960±0.134	0.433
Femur boyun KMY(gr/cm ²)	0.743±0.186	0.828±0.125	0.034
Femur total KMY(gr/cm ²)	0.867±0.186	0.962±0.137	0.023
PA vertebra T skoru	-0.810±2.007	-1.100±1.254	0.456
Femur boyun Tskoru	-1.420±1.340	-0.720±1.027	0.025
Femur total Tskoru	-1.130±1.317	-0.340±1.065	0.014
Lateral L2 KMY (gr/cm ²)	0.581±0.164	0.691±0.129	0.010
Lateral L3 KMY (gr/cm ²)	0.569±0.225	0.721±0.160	0.006
Lateral L4 KMY (gr/cm ²)	0.655±0.218	0.848±0.184	0.001
Lateral total KMY (gr/cm ²)	0.616±0.191	0.754±0.139	0.004

Hastaların sindesmofit varlığına göre analizi

Herhangi bir omurga bölgesinde en az bir sindesmofit varlığına göre yapılan altgrup analizlerinde, sindesmofiti olan grupta ortalama yaş, hastalık süresi ve BASMI skoru sindesmofiti olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi(p<0.05). Hastalık aktivitesi, ESH, CRP düzeyi, BASFI skoru bakımından anlamlı fark yoktu(p>0.05). Kemik mineral yoğunluğu bakımından vertebra ve

femur değerleri iki grup arasında anlamlı olarak değişmezken($p>0.05$) lateral KMY değerleri sindesmofiti olan grupta anlamlı olarak daha dūřuktu($p<0.05$). Sindesmofit varlığına gōre yapılan alt grup analizinin sonuçları tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Sindesmofiti olan ve olmayan hastaların klinik ۆzellikler, aktivite, fonksiyon, mobilite ve radyolojik indeksler ile KMY değerleri açısından karşılaştırılması.

	Sindesmofit olan (ortalama $\pm$ SS)	Sindesmofit olmayan (ortalama $\pm$ SS)	p
Yaş(yıl)	38.75 $\pm$ 8.89	31.71 $\pm$ 8.41	0.001
VKİ(kg/m ²)	24.86 $\pm$ 4.39	23.27 $\pm$ 3.69	0.101
Hastalık sūresi(yıl)	14.26 $\pm$ 7.05	9.39 $\pm$ 6.43	0.003
Tanısal gecikme sūresi(yıl)	7.64 $\pm$ 7.34	6.31 $\pm$ 5.98	0.399
BASDAI	2.74 $\pm$ 1.84	2.91 $\pm$ 1.88	0.708
BASMI	4.65 $\pm$ 2.54	2.09 $\pm$ 1.77	0.000
BASFI	27.88 $\pm$ 23.67	41.75 $\pm$ 33.10	0.045
ESH (mm/saat)	19.93 $\pm$ 18.18	19.04 $\pm$ 23.41	0.864
CRP(mg/l)	4.33 $\pm$ 6.21	3.34 $\pm$ 5.44	0.474
PA L1-L4 KMY (gr/cm ²)	0.966 $\pm$ 0.171	0.972 $\pm$ 0.159	0.870
Femur boyun KMY (gr/cm ²)	0.793 $\pm$ 0.155	0.812 $\pm$ 0.145	0.606
Femur Total KMY (gr/cm ²)	0.931 $\pm$ 0.166	0.938 $\pm$ 0.153	0.854
PA vertebra T skoru	-1.074 $\pm$ 1.54	-0.985 $\pm$ 1.479	0.807
Femur boyun Tskoru	-1.070 $\pm$ 1.158	-0.822 $\pm$ 1.149	0.402
Femur total Tskoru	-0.587 $\pm$ 1.121	-0.524 $\pm$ 1.218	0.836
Lateral L2 KMY (gr/cm ²)	0.600 $\pm$ 0.167	0.690 $\pm$ 0.127	0.027
Lateral L3 KMY (gr/cm ²)	0.570 $\pm$ 0.208	0.733 $\pm$ 0.160	0.002
Lateral L4 KMY (gr/cm ²)	0.684 $\pm$ 0.200	0.847 $\pm$ 0.199	0.005
Lateral total KMY (gr/cm ²)	0.628 $\pm$ 0.168	0.759 $\pm$ 0.150	0.004

Yine iki grup karřılařtırmasında, sindesmofiti olan hastalarda olmayanlara gōre kompresyon kırığı($p=0.005$, OR: 4,33 %95 gūven aralıęı; 1,50-12,53) ve geç hastalık evresi oranlarının anlamlı olarak daha yūksek olduęu($p<0.05$) gōrūldū. PA

vertebra ve femur değerlerine göre osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu($p>0.05$) ancak lateral vertebra değerlerine göre sindesmofit grubunda osteoporoz oranı anlamlı olarak daha yüksekti($p<0.05$). Sindesmofiti olmayan grupta aktif hastalık oranı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Sindesmofit olan ve olmayan hastaların klinik özellikler ve kemik kaybı açısından karşılaştırılması tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Sindesmofit olan ve olmayan hastaların klinik özellikler ve kemik kaybı açısından karşılaştırılması.

	Sindesmofit olan(%)	Sindesmofit olmayan(%)	p
Erkek	89.3	70.8	0.063
Geç hastalık evresi	71.4	43.8	0.020
Periferik artrit öyküsü	35.7	20.8	0.155
Jüvenil başlangıç	8.3	23.3	0.127
Aktif hastalık	21.4	31.3	0.356
HLA-B27(+)	73.9	61.0	0.296
Kırık varlığı	46.4	16.7	0.005
PA vertebra osteoporoz	18.5	12.5	0.479
PA vertebra düşük kemik	51.9	45.8	0.617
Femur osteoporoz	13.0	10.9	0.790
Femur düşük kemik kitlesi	56.5	41.3	0.232
Lateral vertebra osteoporoz	55.0	25.7	0.030

Hastaların HLA-B27 durumuna göre analizi

Hasta grubunda HLA-B27(+) ve (-) alt grupların KMY değerleri, osteoporoz ve kırık sıklığı bakımından karşılaştırılması tablo 17’de verilmiştir. HLA-B27 pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre vertebra ve femur osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi($p>0.05$). Aynı şekilde kırık ve sindesmofit varlığı oranları da pozitif grupta daha yüksek olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmadı($p>0.05$). Vertebra ve

femur KMY değerleri pozitif grupta negatif gruba göre daha düşüktü, ancak aradaki fark yine anlamlı değildi($p>0.05$).

Tablo 17. Hasta grubunda HLA-B27(+) ve (-) altgrupların KMY değerleri, osteoporoz ve kırık sıklığı bakımından karşılaştırılması.

	HLA-B27(+)	HLA-B27(-)	p
L1-L4 KMY (gr/cm ²) ^a	0.975±0.178	1.006±0.129	0.443
Femur boyun KMY (gr/cm ²) ^a	0.805±0.176	0.831±0.110	0.524
Femur Total KMY (gr/cm ²) ^a	0.924±0.186	0.991±0.103	0.120
Lateral L2 KMY (gr/cm ²) ^a	0.675±0.144	0.682±0.126	0.871
Lateral L3 KMY (gr/cm ²) ^a	0.674±0.194	0.746±0.158	0.211
Lateral L4 KMY (gr/cm ²) ^a	0.776±0.206	0.870±0.207	0.147
Lateral total KMY (gr/cm ²) ^a	0.715±0.166	0.764±0.142	0.325
Kırık varlığı ^b	28.6	22.7	0.615
PA vertebra osteoporoz ^b	17.4	8.3	0.304
PA vertebra düşük kemik kitlesi ^b	47.8	33.3	0.245
Femur osteoporoz ^b	14.3	4.3	0.406*
Femur düşük kemik kitlesi ^b	52.4	30.4	0.089
Lateral vertebra osteoporoz ^b	37.1	20.0	0.234

^a ortalama±SS, ^b % , * Fisher's Exact Test

Hastaların cinsiyet durumuna göre analizi

Hastaların 69'u(%80.2) erkek 17'si(%19.8) kadındı. AS hastalarının cinsiyet durumuna göre yapılan analizi tablo 18'de verilmiştir. KMY değerleri erkek ve kadınlar arasında farklı değildi($p>0.05$). Vertebra ve femur düşük kemik kitlesi oranları ile sindesmoit varlığı erkek hastalarda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Periferik artrit, juvenil başlangıç, HLA-B27 durumu, kırık varlığı bakımından fark yoktu($p>0.05$). Kadın hastalarda tanınal gecikme süresi anlamlı olarak daha uzundu($p<0.05$). BASRİ skoru erkeklerde anlamlı olarak yüksekti($p<0.05$), BASDAİ, BASMI ve BASFI skorları bakımından anlamlı fark yoktu($p>0.05$).

Tablo 18. Erkek ve kadın hastaların klinik özellikler, aktivite, fonksiyon, mobilite ve radyolojik indeksler ile KMY değerleri açısından karşılaştırılması.

	Erkek(n=69)	Kadın(n=17)	p
Periferik artrit öyküsü ^a	23.2	35.3	0.306
HLA-B27(+) ^a	67.9	57.1	0.450
İlk şikayetlerin başlama süresi(yıl) ^b	11.13±7.38	14.18±6.95	0.128
Tanısal gecikme süresi(yıl) ^b	6.18±5.91	9.71±7.76	0.043
BASDAİ ^b	2.59±1.77	3.12±2.20	0.297
BASMI ^b	3.39±2.52	2.36±1.82	0.152
BASFI ^b	32.43±29.10	26.07±22.25	0.444
BASRI ^b	6.75±3.25	4.56±1.79	0.012
Sindesmofit varlığı ^a	42.4	17.6	0.063
Kırık varlığı ^a	28.8	23.5	0.668
PA vertebra KMY (gr/cm2) ^b	0.965±0.171	1.023±.117	0.201
Femur boyun KMY (gr/cm2) ^b	0.814±0.156	0.795±0.118	0.680
Femur total KMY (gr/cm2) ^b	0.930±0.178	0.980±0.075	0.328
Lateral L2 KMY (gr/cm2) ^b	0.668±0.139	0.657±0.201	0.846
Lateral L3 KMY (gr/cm2) ^b	0.676±0.182	0.700±0.252	0.742
Lateral L4 KMY (gr/cm2) ^b	0.794±0.208	0.791±0.227	0.963
Lateral total KMY (gr/cm2) ^b	0.718±0.157	0.716±0.218	0.969
PA vertebra osteoporoz ^a	17.6	0.0	0.062
PA vertebra düşük kemik kitlesi ^a	50.0	29.4	0.128
Femur osteoporoz ^a	10.8	7.1	0.683
Femur düşük kemik kitlesi ^a	46.2	35.7	0.476
Lateral vertebra osteoporoz	34.0	33.3	0.969

^a %, ^b ortalama±SS

5. TARTIŞMA

AS, ortak klinik ve genetik özellikleri olan ve temel lezyon olarak entezit ile karakterize olan spondialartropati denen bir gurup enflamatuvar romatizmal hastalığın tipik bir formu olup potansiyel olarak sakatlık yapan bir hastalıktır. AS'li hastalarda aksiyel tutulum ön planda olup ilerleyici spinal füzyon ve spinal mobilitedeki bozulma kırık riskini arttırmaktadır. AS'nin bilinen önemli komplikasyonları arasında yer alan osteopeni ve osteoporoz erken dönemde bile görülebilmekte ve nihayetinde spinal kırık riskini arttırmaktadır.

Bessant ve Keat (5) yaptıkları literatür taramaları sonucunda AS hastalarındaki osteoporoz yaygınlığının %18- 62 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Ancak AS'de osteoporoz yaygınlığı ile ilgili veriler kemik mineral ölçümünün yapıldığı bölgeye göre değişmektedir.

Bizim çalışmamızda PA vertebra DEXA ölçümüne göre AS hastalarında %14.1, kontrol grubunda ise %6.3 oranında osteoporoz mevcuttu. PA vertebra T skoruna göre düşük kemik kitlesi(osteopeni+osteoporoz) olanların oranı hasta grubunda %45.9 kontrol grubunda %31'di. Her iki durumda da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Femur boyun ve total T skorlarına göre hasta grubunda %10.1 oranında osteoporoz mevcut iken kontrol grubunda osteoporoz yoktu (%0). Düşük kemik kitlesi oranları hasta grubunda %44.3 ve kontrol grubunda %20.8 idi. Her iki durumda da farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Vertebra ve femur T skorları birlikte dikkate alındığında hasta grubunda osteoporoz oranı %23.5 kontrol grubunda ise %6.3 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Herhangi bir bölgede düşük kemik kitlesi oranları ise hasta grubunda %60, kontrol grubunda %37.5 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Muntean ve ark.(123) AS hastalarında kontrollere göre PA vertebra KMY değerlerine göre osteoporoz ya da osteopeni oranında anlamlı fark olmadığını (AS'de %47.7 kontrollerde %35.9) ancak femur boyun değerlerine göre bu oranın AS'de anlamlı olarak daha yüksek olduğunu(AS'de %59.5 kontrollerde %25.6) gözlemlediler. Aynı şekilde femoral boyun KMY değerlerini AS'de kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulurlarken, PA lomber spinal KMY değerlerinde

anlamli fark bulmadilar. Yine Donnelly ve ark.(95) da AS hastalarinda kontrollere göre femur boynunda KMY'nin anlamli olarak düşük olduğunu, vertebrada (PA lmde) ise erken hastalikta düşük olduğu ancak ileri dönemde yüksek olduğunu bildirdiler.

Biz alışmamızda PA vertebra ve femur kemik mineral ölçümleri dışında lateral projeksiyonda da vertebra KMY lmleri yaptık. Hasta ve kontrol grupları arasında PA vertebra KMY bakımından fark saptanmazken femoral KMY değerleri ile lateral vertebra KMY değerleri hasta grubunda anlamli olarak düşüktü. Bu sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumluydu. Gılıl ve ark. da AS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında PA vertebra ölçümlerine göre fark olmadığını ancak femur boyun ve lateral vertebra ölçümlerinde AS'de anlamli düşük değerler olduğunu tespit ettiler(12). Yine Bronson ve ark.(13) lateral L3 ölçümün kemik kaybını tespit etmede daha hassas olduğunu tespit ettiler.

Çalışmamızın sonuçları literatür ile birlikte değerlendirildiğinde AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre kemik kaybının arttığı ve bu kaybı tespit etmede PA lomber spinal KMY ölçümlerin hassas olmadığı, femur boyun ve lateral lomber spinal ölçümlerin daha hassas olduğu söylenebilir. AS'de hastalığın ilerlemesiyle gelişen sindesmofitler PA vertebra ölçümlerinde kemik kaybını maskelemektedir. Nitekim AS hastaları hastalık süresine göre gruplandırıldığında sindesmofit oluşumunun görece daha az olduğu erken dönemde PA vertebra ölçümlerinin kemik kaybını tespit etmede hassas olduğu görüldü.

Erken dönem AS hastaları kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında PA vertebra ve lateral total vertebra KMY değerleri erken dönem hastalarda anlamli olarak düşüktü, femur boyun değerleri ise farklı değildi. PA vertebra ölçümlerine göre osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları erken dönem hastalarda anlamli olarak daha yüksekti. Kalçada osteoporoz oranı yönünden fark yoktu ancak osteopeni oranı yine erken dönem hastalarda daha yüksekti. Erken dönem AS hastalarında vertebra KMY değerlerinin kemik kaybını femur boyun değerlerine göre daha iyi yansıtması, erken dönemde kemik kaybının esas olarak omurgayı etkilemesi ve bunun sindesmofit oluşumuyla maskelenmemiş olması ile ilgili olabilir.

Geç dönem hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında, ortalama PA vertebra KMY anlamlı olarak farklı değilken, femur boyun ve lateral vertebra KMY değerleri geç dönem hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü. Vertebra osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları bakımından anlamlı fark yoktu. Femur osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları ile lateral vertebra osteoporoz oranı ise geç dönem hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Geç dönem hastalarında erken döneme göre sindesmofit oranının daha yüksek olduğu da dikkate alındığında geç dönemde PA vertebra ölçümlerinin gerçek kemik kaybını doğru yansıtmadığı, ilerleyen hastalıkla beraber artan kemik kaybını femur ve lateral vertebra ölçümlerinin daha hassas bir şekilde yansıttığı sonucuna varılabilir. Bu sonuç erken ve geç dönem AS hastalarının karşılaştırılmasıyla daha da netleşmektedir.

AS hastaları hastalık süresine göre gruplandırıldıklarında ortalama PA vertebra KMY değeri geç evre hastalıkta erken döneme göre anlamlı olarak daha yüksekti. Femur boyun ve total KMY değerleri iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı değildi. Lateral vertebra KMY değerlerinden L4 düzeyi geç dönem hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca geç dönem hastalarda sindesmofit ve kırık varlığı oranları ile BASMI ve BASRI total skoru anlamlı olarak daha yüksekti. Sonuçlarımızla uyumlu olarak başka çalışmalarda da PA vertebra DEXA'nın güvenilir bir şekilde erken AS'deki osteoporozu ve involüsyonel osteoporozu tespit edebildiği, ancak ilerlemiş AS'de köprüleşen sindesmofitler lomber vertebralarda osteopeniyi maskeleydiğinden lomber KMY değerlerinde yanlış bir artış gözlenebildiği bildirilmiştir(6, 95-97). Karberg ve ark.(10) femur ölçümlerinin geç dönemde kemik kaybını spinal ölçümden daha iyi yansıttığını gözlediler. Bu çalışmada hastalık süresi ile PA vertebra KMY değerleri arasında pozitif, femur KMY ile negatif korelasyon mevcuttu. Biz de çalışmamızda hastalık süresiyle PA vertebra KMY değerleri arasında pozitif korelasyon bulduk.

Erken dönem AS'de PA vertebra KMY düşük olmasına rağmen hastalık ilerledikçe progresif olarak artar, kalça boyun ve lateral vertebra KMY ise tüm hasta gruplarında düşüktür ve hastalık şiddeti ve süresi ile ters ilişkili olarak lomber KMY değerlerine zıt bir eğilimi izler. PA vertebra DEXA taraması hem klinik olarak(modifiye Schober testi ile)(95) hem de radyolojik olarak (6) belirlenen daha

hafif hastalıkta osteopeni derecesinin daha fazla olduğunu göstermiştir. Osteopeni ayrıca daha kısa hastalık süresi olanlarda daha belirgindir (6).

Bizim çalışmamız ve diğer çalışmaların sonuçlarına bakılarak her ne kadar erken AS hastalarında konvansiyonel PA DEXA osteoporozu tespit etme ve tedaviyi izlemede güvenilir bir yol olsa da, hastalığın sonraki evrelerinde paraspinal dokulardaki kalsifikasyon paradoksal olarak yüksek lomber KMY ile sonuçlanabildiği ve bu nedenle alternatif ölçüm tekniklerinin düşünülmesi gerektiği söylenebilir. Daha önce PA vertebra ve femoral KMY değerleriyle yapılan çalışmalarda femoral ölçümün daha hassas olduğu bildirilmiştir (7-10, 123). Ancak bizim çalışmamızda femoral ölçüm PA vertebra ölçümünden daha hassas bulunmasına karşılık lateral vertebra ölçümünün daha hassas bir metot olduğu gözlemlendi. Başka bazı çalışmalarda da lateral projeksiyonda L3 vertebra KMY ölçümü geç dönem AS'de (13), ileri dejeneratif eklem hastalığında (113) ve kortikosteroide bağlı osteoporozda (114) konvansiyonel PA projeksiyondan daha hassas bulunmuştur. İleri dönem hastalıktaki sindesmofitlerin kemik kaybını maskeleyen etkisini azaltan diğer bir ölçüm metodu QCT'dir (168). QCT lomber bölgede DEXA'ya göre çok daha belirgin kemik kaybı göstermiştir ve iki ölçüm arasındaki fark çoğu normal DEXA değerlerine sahip olan daha şiddetli AS'li hastalarda en belirgindi. Görece normal DEXA değerleri varlığında QCT ile ölçülen KMY düşüklüğü iki zıt eğilimi yansıtmaktadır; merkezi trabeküler osteopeni ve periferik yeni kemik oluşumu(5, 10).

AS hastalarında görülen kemik kaybının nedeni araştırılırken bunun bazı hastalık özellikleri ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Daha önceki bir çalışmada osteoporoz ile ilişkili faktörlerin düşük VKİ, uzun hastalık süresi, yüksek ESH, CRP, BASFİ ve BASDAİ olduğu bildirilmiştir (124). Çalışmamızda PA vertebra ile femur boyun ve total KMY değerlerine göre belirlenen düşük kemik kitlesi(T skoru<-1) ile ilişkili faktörler düşük VKİ ve yüksek BASFİ total skoruydu. Hastalık aktivitesi ile KMY arasındaki bir ilişki olup olmadığı tartışılan bir konudur. Bazı çalışmalarda ilişki olmadığı bildirilirken bazılarında düşük spinal KMY'nin ESH, CRP ve BASDAİ gibi aktivite göstergeleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir(124-126). Düşük KMY için risk faktörleri başka bazı çalışmalarda

da yüksek BASRİ ve sindesmofit skoru, mSASSS(modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score), aktif hastalık ve artmış enflamatuvar parametreler olarak bildirilmiştir (14, 94, 127-133). Yine bir çalışmada düşük KMY ile ilgili en önemli faktörün erkek cinsiyet olduğu bildirilmiştir(134). Bizim çalışmamızda herhangi bir bölgede ölçülen KMY'nin BASDAİ ve CRP düzeyi ile korelasyonu yoktu, ancak lateral vertebra KMY'nin ESH ile zayıf bir negatif korelasyonu mevcuttu. Aktif hastalıkta kemik yıkımının arttığı yönünde kuvvetli bir eğilim vardır(1, 115, 117). Ancak hastalık aktivitesi güncel bir ölçüm olup mevcut tedaviye göre değişmektedir. Kemik kaybı ise hastalık sürecinin topyekûn bir sonucudur. AS'de alevlenme dönemleri olduğu bilinmektedir. Bu sonuçlara dayanılarak aktif enflamasyon fazı sırasında kemik yıkımının arttığını ancak kemik kaybı olarak DEXA sonucuna yansımalarının hastalık süresi boyunca geçirilen aktif enflamasyon periyotlarına bağlı olabileceği ve anlık hastalık aktivitesi ile ilişkili olamayabileceği söylenebilir.

AS'de hastalık ilerledikçe sindesmofitler, ligament kalsifikasyonları ve faset füzyonu gibi değişiklikler ortaya çıkar ve bunun sonucunda spinal mobilitede kısıtlılık gelişir. Çalışmamızda PA vertebra KMY dışında femur boyun, total ve tüm lateral vertebra KMY değerleri modifiye schober ölçümleriyle pozitif olarak ve BASRİ skoru ile negatif olarak korele idi. Lateral vertebra KMY ile BASRİ skoru arasındaki ilişki femur KMY-BASRİ ilişkisinden daha kuvvetli idi. PA vertebra KMY ise BASRİ skoru ile pozitif olarak koreleydi ancak bu korelasyon anlamlı değildi. PA vertebra ile Femur boyun ve total KMY'nin BASMİ skoru ile korelasyonu yokken lateral lomber KMY ile BASMİ skoru arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. Başkan ve ark. (167) da yaptıkları çalışmada lateral vertebra KMY değerlerine göre osteoporozu olan hastalarda BASMİ skorunu anlamlı olarak yüksek buldular. PA projeksiyon vertebra korpusunun yanı sıra arka elemanları da kapsadığı için hem kortikal hem de trabeküler kemik birlikte değerlendirilir(112). Bu nedenle hastalığın ileri dönemlerinde PA vertebra KMY ölçümü trabeküler kemik kaybını iyi yansıtmayabilir. Birçok çalışmada PA vertebra KMY'nin hastalık ilerledikçe artış gösterdiği bildirilmiştir(1, 9, 90, 95, 97). Bizim çalışmamızda da PA vertebra KMY ile hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon bulunurken

lateral lomber KMY ile hastalık süresi arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Femur boyun KMY hastalık süresi ile korele değildi. Başkan ve ark.(167)'nın çalışmasında benzer şekilde PA KMY değerleri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, lateral vertebra KMY ile hastalık süresi arasında korelasyonu bulunmamıştır. Bu bulgular hastalık ilerledikçe, mobilite azaldıkça ve radyolojik tutulum arttıkça kemik kaybının arttığını ve bu durumun en iyi lateral vertebra KMY ile ortaya konabileceğini göstermektedir. Hastalık süresiyle PA vertebra KMY arasındaki pozitif ilişki, oluşan sindesmofitlerin PA vertebra DEXA'da ekarte edilememesinin bir sonucu olup bunun yanıltıcı bir sonuç olduğu söylenebilir.

Kemik birçok enflamatuvar romatizmal hastalıkta hedefidir(135, 136). Enflamasyon ve kemik arasındaki etkileşim kemik remodelinginde çok sayıda değişiklik ile karakterize olup artmış kırık riski ile ilişkilidir(137). Çalışmamızda AS hastalarında en az bir kompresyonu olanların oranı %28 olarak tespit edildi. Mitra ve ark.(3) hafif AS'de %17 vertebral fraktür buldu. AS'de kırık riskinin arttığını gösteren bir çok çalışma vardır (3, 9, 95, 138). Cooper ve ark.(94) yaptıkları retrospektif çalışmada AS hastalarında klinik vertebra kırığı için odds oranını 7.7 buldular. Aynı çalışmada nonvertebral kırık insidansı kontrol popülasyonu ile aynı bulundu. Bu çalışmada sadece klinik vertebra kırıkları dikkate alındığından AS'de morfometrik vertebra kırıklarının kesin prevalans ve insidansını tam olarak yansıtmamaktadır. Vertebra kompresyon kırığı prevalansı çalışmalar arasında farklı bildirilmiştir; bunun nedeni kısmen de olsa hasta seçme yöntemine ve vertebra kırığı tanımındaki farklılıklara bağlanmıştır(136).

Türkiyede yapılan bir çalışmada AS hastalarında kompresyon fraktürü oranı %40 bulunmuş ve fraktürlerin klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir(138). Bizim çalışmamızda ise kırık varlığı; yaş, hastalık süresi, tanısal gecikme süresi, BASMI ve BASRI total skorları, femur ve lateral vertebra KMY ile ilişkili bulunurken; PA vertebra KMY, BASDAI skoru, BASFI skoru, ESH, CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. Tanısal gecikme süresinin kırık grubunda anlamlı olarak yüksek olması erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır. Feldtkeller ve ark.(14)'nın çalışmasında da kırık olan hastalarda tanısal gecikme

anlamli olarak uzundu. Aynı çalışmada bizim çalışmamız ile paralel olarak hastalık suresi arttıa kırık olasılığı artmaktaydı.

Ghazlani ve ark.(124) 80 AS hastasında %25 osteoporoz ve %18.8 vertebral kırık olduğunu bildirdiler. Vertebra kırıkları ile ilişkili faktörlerin ise ileri yaş, uzun hastalık suresi, yüksek BASFİ, BASRİ ve mSASSS, kalçada dş KMY ve T skoru ve herhangi bir bölgede osteoporoz olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim alışmamızda ise PA projeksiyonda yapılan ölçüme göre vertebra osteoporoz ve dş kemik kitlesi oranları kırık varlığına göre anlamli olarak değişmezken femur ve lateral vertebra değerlerine göre bu oranlar kırığı olanlarda istatistiksel olarak daha yüksekti.

AS'de vertebra kırığı riskini tahmin etmede lomber spinal KMY'nin kullanılması tartişmalıdır. DEXA ile llen PA vertebral KMY'nin AS'nin tüm evreleri boyunca lomber omurganın osteoporotik kırılganlığını doğru olarak yansıtmayabileceğini gösteren birçok çalışma vardır(5, 6, 13, 90, 95-97, 102, 111, 112). Ghazlani ve ark. (124)'nın çalışmasında vertebra kırıkları ile lomber KMY arasında korelasyon gösterilemedi. Yaygın sindesmofit ve mSASSS skoru her ne kadar hatalı olarak KMY'yi ykseltseler de vertebra kırıklarına karşı koruyucu olmadıkları gösterilmiştir(124-126). Borman ve ark. (11) yaptıkları çalışmada AS'li hastalarda yüksek fraktür oranı bulunmalarına rağmen kontrollere göre hasta grubunda ortalama lomber KMY değerlerinde anlamli bir düşüklük bulmadılar. Bizim alışmamızda da PA vertebra KMY değerleri kırığı olanlarda anlamli düzeyde olmasa da daha yüksekti. Ancak Femur boyun ve total KMY değerleri ile lateral vertebra KMY değerlerinin tümü kırık grubunda anlamli olarak daha düşüktü. Kompresyon kırığı olan grupta sindesmofit varlığı oranı anlamli olarak daha yüksekti. Sindesmofit varlığı kırık riskini dört kat arttırmaktaydı. Kırık grubunda sindesmofit varlığının anlamli olarak daha fazla olması, bu grupta PA lomber vertebra ölçümlerinde hatalı olarak yüksek değerlerle sonuçlanmaktadır. AS'li hastalarda artan kemik kırılganlığını femur ve lateral vertebra ölçümlerinin her ikisi de iyi yansıtmaktadır ancak sonuçlarımıza göre Lateral DEXA'nın femur ölçümlerinden daha hassas olduğu gözükmektedir. AS'nin seyrinde sistemik bir kemik kaybı olmakla birlikte vertebrada daha fazla kemik kaybı olmaktadır.

Vertebral kırık değerlendirmesinde standart metod torakolomber radyografidir. Ancak vertebral kırık tanımı için altın standart yoktur. Spinal grafileri değerlendirmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bazı temel osteoporoz çalışmalarında da kullanılan Genant semikantitatif metodu diğer kalitatif metotlardan daha objektif ve tekrarlanabilir bir metottur(139). Çalışmamızda torakolomber grafiler değerlendirilerek en az bir vertebrada ön, orta ya da arka kısmında %20 ve daha fazla yükseklik azalması olması kırık varlığı olarak belirlendi. Multipl kırıkların bir skorlama yöntemiyle değerlendirilmemiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Sadece şiddetli vertebra kırığı olanların klinisyenin dikkatini çektiği ve tespit edilebildiği bildirilmiştir. AS hastalarında zaten sırt-bel ağrısı sık olduğundan semptomatik klinik vertebra kırıkları bile gözden kaçabilir. Grafiler olduğunda da kırıkların gözden kaçabildiği bildirilmiştir(136).

Ghozlanı ve ark. (124)'nın çalışmasında osteopenili hastaların yaklaşık %30'unda ve normal KMY'si olanların da %20'sinde kırık tespit edildi. Bizim çalışmamızda da düşük kemik kitlesi olanlarda %31.9, normal KMY değerlerine sahip hastalarda %21.4 oranında kırık mevcuttu. Ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da PA vertebra veya femur boyun ve total KMY değerlerine göre osteopenik ve normal hastalar belirlendiğinden ve kırık olan grupta olmayan gruba göre lateral vertebra KMY değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu dikkate alındığında kırık-KMY ilişkisinin ileri araştırmalara ihtiyaç duyduğu söylenebilir. Bu veriler AS'li hastaların PA vertebra KMY normal ya da osteopenik olsa bile vertebra kırığı yönünden değerlendirilmeleri gerektiğini göstermektedir.

AS'de vertebra kırığının kesin nedeni ve mekanizması açık olarak bilinmemektedir. Eski çalışmalar vertebra kırıklarının çoğunun minör düşme olayları ve motorlu araç kazaları gibi mekanik yaralanmalara bağlamıştır(98). Ancak düşük kemik kitlesi de AS'nin klinik özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır(4). Yine de bazı çalışmalar bizim çalışmamızda da gözleendiği gibi PA vertebra KMY ile vertebra kırığı arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir(3, 95). Bununla birlikte femur ve lateral vertebra KMY değerlerinin kırığı olan

hastalarda anlamlı düşük olması AS'li hastalarda kırık riskinin belirlenmesinde bu ölçümlerin daha doğru veriler sağlayabileceğini göstermektedir.

AS hastalarında kırık değerlendirmesinde düşmelerin oluşturduğu riskle ilgili veri yoktur. Ancak omurgadaki biyomekanik değişiklikler düşünüldüğünde basit düşmeler bile vertebra ya da bir komponentinin kırığı ile sonuçlanabilir(140). AS'de vertebrada servikal omurga, dens gibi olağan lokasyon dışında ve vertebranın arka ark elemanlarında da kırıklar bildirilmiştir(14, 127, 132). Bu kırıkların çoğu hafif travmaları takiben ankiloze vertebraları olan hastalarda gözlenmiştir. Çalışmamızda bu lokasyonları dikkate almamız bir sınırlılıktır. Arka ark kırıklarının konvansiyonel radyografi ile tespit edilmesi sıklıkla zordur ve bu nedenle bu kırıklar gözden kaçabilmektedir.

Vertebra kırığı akut ya da kronik ağrı yapabilir ya da klinik olarak sessiz kalabilir(10). Vertebranın kamalaşması hiperkifoza katkıda bulunur(127, 131, 133). Kırıklar nörolojik komplikasyonlarla (spinal kord, sinir kökü yaralanması, duysal ve motor defisit yaratabilen paravertebral hematoma) sonuçlanabilir. Defektif kırık iyileşmesi nedeniyle posterior ark yapılarında instabilite ile birlikte psödoartroz ortaya çıkabilir(127,140).

Normal vertebra spongiyöz trabeküler kemikten zengin olup hafiftir ve bir maniveladan çok yay gibi davranır ve bu şekilde bir fleksibilite sağlanmış olur(141). AS'de erken trabeküler kemik kaybı kırık riskini artırır ve kırıkların çoğunun zamanla yavaşça geliştiğine inanılmaktadır(142). Ayrıca omurgada kemik sertliğindeki heterojenite, vertebroplastiden sonra gösterildiği gibi, komşu vertebrada kırık riskini arttırmaktadır(143). Vertebra kırıkları ile sindesmofitler arasındaki ilişki, artmış sertliğin vertebral kırık riskinde artışa katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Hastalık ilerledikçe, vertebradaki kemik kaybı, kortikal KMY artışı ve apofizyal eklemler ve disklerin ankilozu birlikte, rijiditenin fleksibilitenin önüne geçtiği daha uzun bir kemik gibi davranan omurgaya yol açar. Trabeküler kemik kaybı arttıkça vertebranın dış kısmı ve dorsal ark yapıları yüklenme sırasında daha fazla strese maruz kalır. Omurgadaki bu biyomekanik değişiklikler AS'de, postmenopozal osteoporozla karşılaştırıldığında, vertebral kırıkların bazı sıra dışı özelliklerinden

(servikal lokasyon, arka ark tutulumu, ekstansiyon kırıkları, nörolojik komplikasyonlar) sorumludur. AS'de osteoporozun erken fark edilerek zamanında ve etkili bir tedavisi ile beraber fiziki travmanın da önlenmesiyle kırık riski azaltılabilir.

Sindesmofit formasyonu AS hastalarında spinal tutulumun en önemli özelliğidir. KMY ölçümünde hataya neden olması ve kırıkla ilişkisi yönünden de önem arz etmektedir. AS hastalarımızda en az bir sindesmofit tespit edilenlerin oranı %37.2 idi. Sindesmofit formasyonunu bir şiddet skalası ile belirtmemiş olmamız çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Karberg ve ark. AS hastalarında %54,5 oranında sindesmofit tespit ettiler. Araştırmacılar DEQCT(dual-energy quantitative computed tomography), pQCT(peripheral quantitative computed tomography) ve DEXA yöntemleriyle kemik kaybını araştırdılar ve sindesmofiti olanlarda kemik kaybının daha yüksek olduğunu ve bu kemik kaybının femur DEXA ve spinal DEQCT ile spinal DEXA'dan daha iyi saptanabileceğini gösterdiler(10). Gılgıl ve ark.(12) AS hastalarında %60 oranında sindesmofit varlığı bildirdiler ve PA lomber KMY'nin sindesmofitlerle korele olduğunu ancak lateral lomber KMY'nin sindesmofit varlığıyla ilişkili olmadığını belirttiler. Bizim çalışmamızda ise PA vertebra KMY değerleri sindesmofit olan ve olmayan gruplar arasında farklı değilken lateral vertebra KMY değerleri sindesmofit olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. Muntean ve ark.(123) da sindesmofiti olan hastalarda PA spinal KMY'nin daha yüksek olduğunu tespit ettiler.

Çalışmamızda PA vertebra ve femur KMY ölçümlerine göre belirlenen osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları sindesmofit varlığına göre değişmemekteydi, ancak lateral vertebra KMY değerlerine göre osteoporoz oranı sindesmofiti olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Sindesmofit varlığının, kırık varlığıyla da anlamlı olarak ilişkili olduğu düşünüldüğünde, PA vertebra KMY ölçümünde kemik kaybını maskeleydiği ancak gerçekte kırık oranının ve lateral projeksiyonda gösterildiği gibi spinal kemik kaybının arttığını gösterdiği söylenebilir.

AS hastalarında kemik kaybını belirlemek için ilk defa DEXA'nın kullanıldığı Mullaji ve ark.(97)'nin çalışmasında sindesmofiti olan grupta PA spinal KMY

sindesmofit olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek iken; baş, kol, gövde, kalça, bacaklar ve pelvis ölçümleri bakımından fark yoktu. Bizim çalışmamızda da femur KMY değerleri gruplar arasında değişmemekteydi, ancak lateral spinal değerler sindesmofit grubunda anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuçlar bir çok çalışmada sindesmofit formasyonu nedeniyle PA vertebra KMY'nin yüksek çıktığı AS'de KMY değerlendirmesinde en hassas yöntem olarak belirtilen femur ölçümlerinin(123) gerçekte lateral projeksiyon kadar hassas olmadığını göstermektedir.

RA'da yapısal hasar enflamasyonun direk sonucudur, ancak AS'de enflamasyon ve yeni kemik oluşumu bağlantısı bu kadar net değildir. Bu durum, artmış yeni kemik oluşumuna tüm omurgada kemik kaybının eşlik etmesi ile daha komplike olmaktadır. Enflamasyon ve yeni kemik oluşumu bağlantısı araştırılmıştır. Mevcut histolojik ve radyolojik literatür analizine dayanılarak AS'de yapısal hasarın iki adımda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür(144). İlki RA'dakine benzer olarak, enflamasyon kemik defektlerine yol açan erozif yapısal hasar oluşturur, bu defektler fibröz tamir dokusuyla dolar. İkinci adımda fibröz doku ossifiye olur ve enflamasyon artık yoksa bu adım daha da kolay olur. AS'de enflamasyon alevlenmeler gösterir ve enflamasyon ve tamir arasında değişimlerle sonuçlanır, RA'da ise belli bir eklemden daha çok sabittir. Bu nedenle yeni kemik oluşumunun enflamasyonun azalmasından sonra ve sadece daha sonraki bu evrelerde enflamasyondan bağımsız olarak ortaya çıktığı söylenebilir. Bir çalışmada başlangıç MR enflamasyon bulguları ile 2 yıl sonra ortaya çıkan radyografik sindesmofit oluşumu ilişkisi araştırılmış. Vertebra köşelerinde başlangıçta enflamasyon olanlarda %6.5, enflamasyon olmayanlarda %2.1 oranında sindesmofit geliştiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir(145). Yine Diğer bir çalışmada TNF- α blokerleri ile tedavi edilen AS'li hastalarda enflamasyon olan vertebral köşelerde (%20) enflamasyon olmayanlara göre (%5.1) anlamlı olarak daha çok sindesmofit oluştuğu gözlemlendi(146).

Yağlı dejenerasyon AS'de enflamasyondan sonra erken kronik bir lezyon olarak sıklıkla gelişir ve dejeneratif spinal hastalığa göre görece AS'ye spesifik bir işaret olarak tanımlanmaktadır. Bir çalışmada T1 ağırlıklı MR'da vertebra

köşelerinde başlangıçta görülen yağlı değişikliklerin aynı bölgelerde sindesmofit gelişmesiyle korele olduğu gözlemlendi(147). Başlangıçta vertebra köşelerinde görülen 66 yağlı dejenerasyon bölgesinin %12'sinde 2 yıl sonra sindesmofitler tespit edildi, oysa yağlı değişiklik olmayan 303 vertebra köşesinin %2'sinde sindesmofit gelişti. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda MR'da hem aktif enflamasyon hem de subkondral kemik iliğinin yağlı dejenerasyonu gibi kronik lezyonlar skorlanmalıdır ve yeni kemik oluşumu ile ilişkilendirilmelidir.

AS hastalarında kemik mineral durumu ve bunun yanlış ölçülmesine yol açan sindesmofit oluşumu kullanılan tedaviden etkileniyor olabilir. Bir çalışmada 2 yıl düzenli NSAİİ alan AS hastalarında sadece ihtiyaç durumunda NSAİİ kullananlara göre daha az radyolojik ilerleme gösterildi(148). Daha önceki bir çalışmada da fenilbutazon ile sindesmofit büyümesinin inhibe edildiği gösterilmişti(149). Şu an için NSAİİ'lerin bu etkisini antienflamatuar etki yoluyla mı yoksa daha çok osteoblastları inhibe ederek(150)'mi [ki bu da prostoglandinlerin kontrolü altındadır(151)] gösterdiği açık değildir. Açıkçası NSAİİ'ler hayvanlarda kırık iyileşmesini geciktirirler(152) ve kalça replasmanı yapılan hastalarda periartiküler ossifikasyonu engellemek için kullanılırlar. Bu nedenle NSAİİ'lerin iyi antienflamatuar etkilerine ek olarak osteoblastları ve yeni kemik oluşumunu inhibe etme kapasitesi de olabilir. AS'de yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubu olan TNF- α inhibitörleri de kemik kaybı ve yeni kemik oluşumunu etkiliyor olabilir. Bir çalışmada Dickkopf-1(DKK-1) denilen bir molekülün osteoklast stimülasyonunda ve osteoprotegerin gibi moleküller yoluyla yeni kemik oluşumunu aktive eden Wnt/ β -catenin yolağının inhibisyonunda major rol oynadığı gösterildi(153). DKK-1 blokajı yeni kemik oluşumunu uyardı. Bu çalışmada enflamatuar artritli hayvan modelinde, TNF α DKK-1'in anahtar uyarıcısı olarak tanımlandı. Bu nedenle TNF α blokajı kemik rezorbsiyonunu inhibe ederken aynı zamanda yeni kemik oluşumunu aktive eder. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle verilen tedaviler standardize edilemediğinden, osteoporoz, kırık riski ve sindesmofit oluşumunun mevcut tedavi ile ilişkisi analiz edilememiştir.

AS, HLA-B27 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (154) ve AS'de genetik variabilitenin %16'sından sorumludur(155). Çalışmamızda hasta grubunda HLA-

B27 pozitiflik oranı %65.7 idi. AS hastalarında hastalık aktivitesi ve komplikasyonları geniş ölçüde genetik faktörler tarafından belirleniyor olabilir(38,156,157). HLA-B27(+) hastaların HLA-B27(-) hastalardan klinik özellikler bakımından farklı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Örneğin HLA-B27(+) hastaların daha erken hastalık başlangıç yaşı ve daha şiddetli spinal tutulum gösterdiği bildirilmiş(158). Ancak hiç fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır(159). Khan ve ark.(159) HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasında, HLA-B27 pozitif hastalardaki artmış akut anterior üveit insidansı dışında hastalık şiddeti bakımından bir fark bulmadılar. Ancak Linssen (160) yaptığı meta-analizde B27 negatif hastalığın daha geç başlangıç ve daha hafif spinal hastalıkla ilişkili olduğunu ve bu nedenle daha iyi prognozlu olduğunu gösterdi. Yine bu meta-analize göre psöriyazis ve enflamatuvar barsak hastalığı HLA-B27 negatif grupta daha sık iken, akut anterior üveit ve periferik artrit HLA-B27 pozitif grupta daha sık idi. Marzo-ortega ve ark.(161) yaptıkları çalışmada enflamatuvar bel ağrılı hastalarda 1 yıllık takipte HLA-B27 pozitifliğini osteitin şiddeti ve dirençliliği ile ilişkili buldular. Yine Feldtkeller ve ark.(162) HLA-B27(+)AS hastalarında HLA-B27(-) olanlara göre anlamlı olarak erken hastalık başlangıç yaşı ve artmış AAU sıklığı buldular.

Freeston ve ark.(158) HLA-B27 ile TNF- α blokeri ihtiyacı ilişkisini araştırdılar ve HLA- B27(+) grupta hastaların %18.9'unun ASAS kriterlerini karşıladığı ve anti-TNF- α tedavisi aldığını HLA-B27(-) grupta ise bu oranın %0 olduğunu gözlemlediler. B27(+) grupta erken başlangıcı gösteren hastalık süresi anlamlı olarak daha uzundu. Hastalık aktivitesi HLA-B27(+) grupta daha yüksek olma eğilimindeydi. Rudwaleit ve ark.(163) HLA-B27(+) hastaların anti-TNF- α tedavisine daha iyi yanıt verebileceğini gösterdiler. Bunun nedeni HLA-B27(+) hastaların daha fazla TNF- α üretmesi olabilir. Hohler ve ark.(164) çalışmalarında TNF- α promotor bölgesindeki allelik varyasyonların B27(+) kişilerde hastalığa yatkınlığı etkilediğini buldular. Ancak TNF- α üreten CD4+ ve CD8+ hücrelerin HLA-B27 (-) negatif kontrollere göre hem AS hastalarında hem de HLA-B27 (+) kontrollerde azaldığını bildiren gruplar da vardır(165). HLA-B27 veya peptit deriveleri otoantijen olarak davranabilir, direkt olarak ya da HLA sınıf II moleküller yoluyla CD4+ hücrelerin üzerindeki T hücre reseptörleri tarafından fark edilerek bir

reaksiyonu başlatıyor olabilir(166). Bizim çalışmamızda BASDAİ skoru, sindesmofit ve kırık varlığı oranları HLA-B27(+) hastalarda daha yüksek olma eğilimindeydi ancak ardaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

AS'de kemik kaybının genetik zemini pek araştırılmamıştır. HLA-B27 transjenik rat modellerinde yapılan bazı çalışmalar vardır. Akhter ve ark.(169) HLA-B27 transjenik ratlarda yaptıkları çalışmada HLA-B27 transjenik ratlarda kontrollere göre vertebra ve femurda kemik yapısı ve gücü ile ilgili parametrelerin çoğunda anlamlı düşüklük tespit ettiler. Kemik kaybının femurda da görülmesi SpA'larda kemikte genel bir mekanik zayıflama olduğuna yorumlanmıştır. Ancak femurdakine göre vertebra cisimlerinde yapısal ve kemik gücü ile ilgili değişiklikler daha şiddetli olarak tespit edilmiş, vertebra cisimlerinin spondilartropati-ilişkili değişikliklere femurdan daha yatkın olduğu belirtilmiştir. Bu bulgunun birkaç nedeni olabilir. Trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre turnoverin daha hızlı olduğu bilinmektedir, bu nedenle trabeküler kemiğin mekanik özellikleri çevresel değişikliklere daha hassastır.

Papet ve ark. (170) HLA-B27 transjenik rat modelinde kemik kaybının kemik yapımında bir değişiklik olmadan kemik yıkımında artış yolu ile geliştiğini bildirdiler. May ve ark. (171) HLA-B27 transjenik ratlarda yaptıkları çalışmalarda transjenik ratlarda alveolar kemik kaybının cinsiyetten bağımsız, yaşa bağımlı olarak kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit ettiler. Bu çalışmaların sonuçlarına dayanılarak HLA-B27 geninin AS'de gözlenen kemik kırılabilirliğine doğrudan ve ya dolaylı olarak katkıda bulunduğu söylenebilir. Ancak bu hayvan çalışmalarında HLA-B27(+) SpA modeli ratlar HLA-B27- modellerle değil de normallerle karşılaştırılmıştır. Bu nedenle HLA-B27'nin kemik kaybı üzerindeki doğrudan etkisini aydınlatmamaktadır.

Douroudis ve ark. postmenopozal kadınlarda yaptıkları çalışmada HLA-B7 pozitifliğini düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili buldular(172). Genç Japon kadınlarda HLA-B7 alleli olanlarda olmayanlara göre pik kemik yoğunluğunun anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir(173). Ayrıca başka bir çalışmada HLA-B7 ile spondilartropatiler arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir(174). HLA-B7 ve HLA-B27'nin $\alpha 3$ domainleri aynıdır, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ terminal domainler ise hem

HLA-B7 hem de HLA-B27'nin polimorfik determinantlarını taşımaktadır; bu nedenle KMY aynı mekanizmayla etkileniyor olabilir(175).

Bizim çalışmamızda HLA-B27 pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre vertebra, femur ve herhangi bir bölge osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Aynı şekilde kırık ve sindesmofit varlığı oranları da pozitif grupta daha yüksek olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Vertebra ve femur KMY değerleri pozitif grupta negatif gruba göre daha düşüktü, ancak aradaki fark yine anlamlı değildi. Bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. Feldtkeller ve ark. 1071 AS hastasında yaptıkları anket temelli taramada hasta tarafından bildirilen kırık oranının HLA-B27(-) hastalarda HLA-B27(+) olanlara göre daha yüksek buldular(%9.9'a karşı %4.8)(14). AS' de HLA-B27 nin kemik kaybına etkisi, kemik yapım ve yıkımı ile ilgili genlerle ilişkisinin aydınlatılması ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

Bazı çalışmalarda AS'de kemik kaybının erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(96, 134). Bizim çalışmamızda vertebra ve femur düşük kemik kitlesi oranları ile sindesmofit varlığı erkek hastalarda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erkek popülasyonda pik kemik dansitesinin normalde kadınlardan daha yüksek olması erkeklerdeki daha şiddetli olan kemik kaybını maskeleyebilir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasının diğer bir nedeni çalışmada kadın hastaların oranının düşük olması olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarının çalışılmasıyla cinsiyetin etkisi daha fazla aydınlatılabilir.

Sonuç olarak, AS hastalarında normal kontrollere göre kemik kaybı artmıştır. PA vertebra KMY ölçümleri ile erken dönem hastalarda kemik kaybı gösterilebilirken, geç dönem hastalarda sindesmofitler ve paraspinal kalsifikasyonlar nedeniyle kemik kaybı maskelenmektedir. Lateral projeksiyonda yapılan KMY ölçümü AS'nin progresyonu ile paralel olarak artan kemik kaybını ve kırık riskini PA vertebra ve femur ölçümlerine göre daha iyi yansıtmaktadır. Toplumumuzda Lateral vertebra KMYye göre standart sapmanın belirlenmesi için geniş popülasyon çalışmaları gerekmektedir. Kemik kaybı ve kırık riski HLA-B27 ve cinsiyet durumuna göre değişmemektedir. Kemik kaybının HLA-B27 durumu ile ilişkisinin aydınlatılması için daha geniş gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. PA vertebra KMY değerlerine göre hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmazken femur boyun ve total KMY değerleri ile lateral vertebra KMY değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü.

2. PA vertebra T skorlarına göre hasta grubunda kontrol grubuna göre osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları anlamlı derecede farklı değildi. Femur boyun ve total değerler ve lateral vertebra değerlerine göre hasta grubunda osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları daha yüksekti.

3. Herhangi bir bölgedeki ölçüm dikkate alındığında hasta grubunda osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları daha yüksekti.

4. PA ve lateral vertebra, femur boyun ve total KMY değerlerine göre osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları erken dönem hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

5. Vertebra osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları geç dönem hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı değildi. Femur osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları ile lateral vertebra osteoporoz oranları ise geç dönem hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. KMY değerleri açısından ortalama PA vertebra KMY iki grup arasında anlamlı olarak farklı değilken, femur boyun ve lateral vertebra KMY değerleri geç dönem hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü.

6. Vertebra düşük kemik kitlesi oranı erken evre hastalarda geç evre hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Femur değerlerine göre iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Geç dönem hastalarda sindesmoit ve kırık varlığı oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Ortalama PA vertebra KMY değeri geç evre hastalıkta anlamlı olarak daha yüksekti. Femur KMY değerleri iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı değildi. Lateral vertebra KMY değerlerinden L4 düzeyi geç dönem hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü.

7. Osteoporoz veya osteopeni olan hastalarda BASFİ total skoru anlamlı olarak daha yüksekti.

8. PA vertebra KMY değerlerine göre osteoporoz ve düşük kemik kitlesi oranları kırık varlığına göre anlamlı olarak değişmemektedir. Femur ve lateral vertebra değerlerine göre ise kırığı olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek osteoporoz oranı mevcuttur.

9. Kırık varlığı ile ilişkili faktörler; ileri yaş, tanısal gecikme süresi, BASMI skoru, sindesmofit varlığı, BASRI total skoru, düşük femur ve lateral vertebra KMY değerleriydi. PA vertebra KMY kırığı olanlarda daha yüksekti.

10. Sindesmofit olan ve olmayan gruplarda kemik mineral yoğunluğu bakımından PA vertebra ve femur değerleri anlamlı olarak değişmezken lateral KMY değerleri sindesmofiti olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

11. Kemik kaybı HLA-B27+ olan hastalarda daha fazla olmasına rağmen anlamlı değildi.

12. Kemik kaybı cinsiyete göre değişmemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Roux C, Dougados M. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1999;26:2205-9.
2. Hanson CA, Shagrın JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. Clin Orthop Rel Res 1971;74:9-64.

3. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 2000;39:85-9.
4. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: A primary pathological event? *Lancet* 1989;2:1483-5.
5. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1511-9.
6. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
7. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30:779–782.
8. Wendling D. Bone loss in ankylosing spondylitis: can we put the puzzle together? *J Rheumatol.* 2005;32:1184 –1185.
9. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol.* 1999;18:364 –368.
10. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun JI. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32:1290 –1298.
11. Borman P, Bodur H, Bingöl N, Bingöl S, Bostan E. Bone Mineral density and bone turnover markers in a group of male ankylosing spondylitis patients: relationship to disease activity. *J Clin Rheumatol* 2001;7:315-321.
12. Gılgıl E, Kacar C, Tuncer T, Butun B. The association of syndesmophytes with vertebral bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:292-4.
13. Bronson WD, Walker SE, Hilman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen SH. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:929-35.

14. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol int* 2006;26:234-39.
15. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. Ed: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. pp. 1149-1151, Mosby, Philadelphia, USA, 2003.
16. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankilozan spondilit. Ed: Harris ED, Budd RC, Kelley's Textbook of Rheumatology, Çeviri ed: Arasil T, çeviri: Sivrioglu K. Pp.1125-1142, Güneş Kitabevi, Ankara 2006.
17. Reveille JD. Ankilozan spondilitin patogenezi. Ed: Weisman MH, Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. Çeviri ed: Özgöçmen S. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008.
18. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
19. Arasil T. Ankilozan spondilit. Ed: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Pp. 1577-91, Güneş Kitabevi, Ankara, 2000.
20. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
21. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le Goff P. Prevalance of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999;26:2622-7.
22. Onen F, Akar S, Birlik M, Sarı I, Khan MA, Gürler o, Ergor A, Manisalı M, Akkoç N. Prevalance of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.

23. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. pp.1319-33, Lippincott Williams&Wilkins. 2005.
24. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men 20-22 years. *Z Rheumatol* 1977;36:294-8.
25. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1823-8
26. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(25): 1-12.
27. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 135-40.
28. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1611-23.
29. Breban M. Genetics of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:593-9.
30. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:883-6.
31. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis:current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:571-91.
32. Martin TM, Zhang G, Luo J, Jin L, Doyle TM, Rajska BM, et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):269-74

33. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, van der Horst-Bruinsma I, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001;44:1396–400.
34. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: An overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii8-18.
35. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244-50.
36. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005;64:659-63.
37. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 233-7.
38. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bertolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2006;26:1143-1146.
39. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955-959.
40. Özdal PÇ. Üveit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Ophtalmol-Special Topics* 2008;1:27-37.
41. Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, Ankara 2006.
42. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977, 52: 641-9.
43. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. pp. 1109-14, Mosby, Philadelphia, USA, 2008.

44. Lei KN, Ktli P, Hawkins B, Lai F. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989;8:435-437.
45. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23.
46. Korkmaz C, Özcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389-92.
47. Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 20-9.
48. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-8.
49. Göksoy T. Ankilozan spondilit. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. Yüce Dağıtım, İstanbul 2002; 622-36.
50. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1998;57(4):263-4.
51. Atagunduz MP, Aydın SZ, Direskeneli RH. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 39-49.
52. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 628-31.
53. D'agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 523-33.
54. Wendling D, Blagosklonov O, Streit G, Lehuede G, Toussiot E, Cardot JC. FDG-PET/CT scan of inflammatory spondylodiscitis lesions in ankylosing spondylitis, and short term evolution during anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1663-5.
55. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van

- der Linden S, Wendling D, HBo"hm, BJ van Royen, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.
56. Wanders A, van der Heijde, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
57. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:73.
58. Birlik AM, Akkoç N. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitin medikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:56-64.
59. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1761-4.
60. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9):1218-21.
61. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R439-44.
62. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1646-52.
63. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4(6): 368-81.

64. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J ObstetGynecol* 2006; 194(2 Suppl): S 3-11.
65. Epstein S. Postmenopausal osteoporosis; fracture consequences and treatment efficacy vary by skeletal site. *Agina Clin Exp Res* 2000;12:330-41.
66. Luisetto G, Zangari M, Tizian L, Nardi A, Ramazzina E, Adami S, et al. Influence of aging and menopause in determining vertebral and distal forearm bone loss in adult healthy women. *Bone Miner*1993;22(1):9-25.
67. Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1993;7(3):459-77.
68. Ito M, Hayashi K, Yamada M, Nakamura T. Vertebral measurements for assessment of osteoporosis. *Br J Radiol* 1994;67(800):759-63.
69. Hernandez ER, Revilla M, Seco-Durban C, Villa LF, Cortes J, Rico H. Heterogeneity of trabecular and cortical postmenopausal bone loss: a longitudinal study with pQCT. *Bone* 1997;20(3):283-7.
70. Gatti D, Rossini M, Zamberlan N, Braga V, Fracassi E, Adami S. Effect of aging on trabecular and compact bone components of proximal and ultradistal radius. *Osteoporos Int* 1996;6(5):355-60.
71. Yücesoy G. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde hormon replasman tedavisi ve selektif östrojen reseptör modülatörleri. *Osteoporoz Dünyasından* 2000;7:135-9.
72. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992;327(9):620-7.
73. Ross PD. Osteoporosis: Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996;156:1399-1411.
74. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:650-64.
75. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.

76. Yao WJ, Wu CH, Wang ST, Chang CJ, Chiu NT, Yu CY. Differential changes in regional bone mineral density in healthy Chinese: age-related and sex-dependent. *Calcif Tissue Int* 2001; 68(6):330-6.
77. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jepsen S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001;28(3):327-31.
78. Geusens P. Osteoporosis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Toronto: Mosby;2003:2081-92.
79. Sindel D. Osteoporozda klinik degerlendirme ve tanıya yaklaşımlar. II. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi Kitapçığı, 2006:380-9.
80. Reginster YJ, Sarlet N, Lecart MP. Fractures in Osteoporosis: the challenge for the new millennium. *Osteoporos Int* 2005;16 (suppl 1):1-3.
81. Center J, Eisman J. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11(1):23-62.
82. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.
83. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291-7.
84. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna TH, Kopjar B. Survival after hip fracture: short-and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 1999;10:73-8.
85. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, et al. Differences in mortality after fracture of hip. *BMJ* 1995; 310:904-8.
86. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73.
87. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 662-72.

88. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007; 83(982): 509-17.
89. Sturtridge W, Lentle B, Hanley DA. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 2. The use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis. *CMAJ* 1996; 155(7): 924-9.
90. Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NS, Smith MA, Tothill P, Nuki G. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1986;13:932-5.
91. Cohn S, Vaswani A, Zanzi I, Aloia J, Roginsky M, Ellis K. Changes in body chemical composition with age measured by total-body neutron activation. *Metabolism* 1976;25:85-95.
92. Szenjfeld VL, Monier-Faugere M-C, Bignar BJ, Ferraz MB, Malluche HM. Systemic osteopenia and mineralisation defect in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:683-8.
93. Ralston SH, Urquhart GDK, Brezeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990;300:563-5.
94. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon W, Melton L. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis- a population-based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877-82.
95. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:117-21.
96. Devogelaer J-P, Dufour J, Huaux L, Deuxchaisnes C. Appendicular and spinal bone mass in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1984;3:105.
97. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:660-5.
98. Hunter T, Dubois H. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26:751-9.
99. Thorngren KG, Liedberg E, Apselin P. Fractures of the lumbar spine in ankylosing spondylitis. *Arch orthop Trauma surg* 1981;98:101-7.

100. Rubenstein H. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br J rheumatol* 1991;30:160.
101. Calin A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Br J rheumatol* 1991;30:318-9.
102. Singh A, Bronson W, Walker SE; Allen SH. Relative value of femoral and lumbar bone mineral density assessments in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J* 1995;88:939-43.
103. Gowen M, Mundy G. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon- γ on bone resorption in vitro. *J Immunol* 1986;136:2478-82.
104. Heath J, Saklatvala J, Meikle M, Atkinson S, Reynolds J. Pig interleukin 1 (catabolin) is a potent stimulator of bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1985;7:95-7.
105. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
106. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;9:1286-94.
107. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Testosterone and TFI in mild ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:2414-7.
108. Franck H, Meurer T, Lorenz CH. Evaluation of Bone Mineral Density, Hormones, Biochemical Markers of Bone Metabolism, and Osteoprotegerin Serum Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:2236-41.
109. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy G. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;319:516-8.
110. Spencer DG, Park WM, Dick HM, Papazoglu SN, Buchanan WW. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. *J Rheumatol* 1979;6:305-15.

111. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Bone loss as well as bone formation is a feature of progressive ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1990;29(6):498-9.
112. Masud T, Langley S, Wiltshire P, Doyle D, Spector T. Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *BMJ* 1993;307:172-3.
113. Yu W, Glüer C-C, Fuerst T, Grampp S, Li J, Lu Y et al. Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. *Calcif tissue Int* 1995;57:169-74.
114. Reid IR, Evans MC, Stapleton J. Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator of glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1221-5.
115. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheumatol* 1997;36:50-3.
116. Toussirot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Regnard J, Wendling D. Insulinlike growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1172-6.
117. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I, Scheja M, Graef V, Bolten W, et al. Evidence of impaired cartilage bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:556-9.
118. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin-D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:343-6.
119. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
120. Toussirot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:340-5.
121. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2003;62:347-9.
122. Kamel HK. Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging*. 2005;22:741-8.

123. Muntean L, Rojas-Vargas M, Font P, Simon SP, Rednic S, Schiotis R. Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011 30:691–695.
124. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772–776.
125. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2001;12:605–9.
126. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319–24.
127. Sinigaglia L, VarennaM, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:631–658.
128. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density: what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26:115–120
129. Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, Shin KC, Lee EB, Yoo CD, et al. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005; 26:30–34.
130. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2006; 33:1637–1641.
131. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, van Tubergen A, Raus J, et al. high prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1856–1861.
132. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 31:1981–1985.

133. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:770–774.
134. Van der Weijden MAC, van Denderen JC, Lems WF, Heymans MW, Dijkmans BAC, van der Horst-Bruinsma IE. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clin Rheumatol* 2011;30(4):497-503.
135. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine* 2004;71:291–5.
136. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:335–9.
137. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev* 2005;208:207–27.
138. Sivri A, Kılınç S, Gökçe-Kutsal Y, Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1996;15:51– 4.
139. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 2000;3:281–90.
140. Wang YF, Teng MM, Chang CY, Wu HT, Wang ST. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:2067-76.
141. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007;28(2):151-64.
142. Bouxsein ML, Melton LJ 3rd, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1475–1482.
143. Trout AT, Kallmes DF, Layton KF, Thielen KR, Hentz JG. Vertebral endplate fractures: an indicator of the abnormal forces generated in the spine after vertebroplasty. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1797–1802.

144. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008; 58:649–656.
145. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braunet J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R104.
146. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93–102.
147. Lambert RG, Clare T, Maksymowych WP. Post-inflammatory focal fat lesions in the spine of patients with AS predict development of new syndesmophytes. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl):S356; abstract 513.
148. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1756–1765.
149. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol* 1976; 5:60–64.
150. Krischak GD, Augat P, Blakytyn R, Claes L, Kinzl L, Beck A. The nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac reduces appearance of osteoblasts in bone defect healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127:453–458.
151. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42:606–615.
152. Krischak GD, Augat P, Sorg T, Blakytyn R, Kinzl L, Claes L, et al. Effects of diclofenac on periosteal callus maturation in osteotomy healing in an animal model. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127:3–9.

153. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13:156–163.
154. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1:904–7.
155. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:675–90.
156. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2006;73:355–62.
157. Maksymowych WP, Russell AS. Polymorphism in the LMP2 gene influences the relative risk for acute anterior uveitis in unselected patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med* 1995;18:42–6.
158. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Frase A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine* 2007; 72(4):140–143.
159. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977;20(4):909–912.
160. Linssen A. B27+ disease versus B27- disease. *Scand J Rheumatol Suppl* 1990;87:111-8.
161. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EMA, Bennett AN, Green MJ. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1721–1727.
162. Feldtkeller EKM, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
163. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-70.

164. Hohler T, Schaper T, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1998;41:1489-92.
165. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60:36-42.
166. Reveille J, Arnett F. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118:592-603.
167. Başkan BM, Doğan YP, Sivas F, Bodur H, Özoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:375–381.
168. Lee LYS, Scholtzhaver T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J. Skeletal Status of Men with Early and Late Ankylosing Spondylitis. *Am J Med.* 1997; 103: 233-241.
169. Akhter MP, Jung LKL. Decreased bone strength in HLA-B27 transgenic rat model of spondyloarthropathy. *Rheumatology* 2007;46:1258–1262.
170. Papet I, El Yousfi M, Godin J-P, Mermoud AF, Davicco1 MJ, Coxam V. HLA-B27 rats develop osteopaenia through increased bone resorption without any change in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8(3):251-256.
171. May NY, Tatakis DN. Accelerated alveolar bone loss in male HLA-B27 transgenic rats: adult onset. *J Periodont Res* 2004; 39; 33–36.
172. Douroudis K, Tarassi K, Athanassiades T, Giannakopoulos F, Kominakis A, Thalassinou N. HLA alleles as predisposal factors for postmenopausal osteoporosis in a Greek population. *Tissue Antigens* 2007;69:592–596.
173. Tsuji S, Munkhbat B, Hagihara M, Tsuritani I, Abe H, Tsuji K. HLA-A*24-B*07-DRB1*01 haplotype implicated with genetic disposition of peak bone mass in healthy young Japanese women. *Hum Immunol* 1998; 59: 243–9.

174. Cedoz JP, Wendling D, Viel JF. The B7 cross reactive group and spondyloarthropathies: an epidemiological approach. *J Rheumatol* 1995; 22: 1884–90.
175. Toubert A, Sodoyer SR, Amor B, Jordan BR. HLA-B7/B27 constructs: a tool to understand the molecular mimicry hypothesis between HLA-B27 and gram-negative bacterial antigens in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1988; 27:19–22.