

Ankilozan Spondilitte Kemik Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri ve Kemik Döngüsü Parametrelerinin Özellikleri

Bone Mineral Density Assessment in Ankylosing Spondylitis and Characteristics of Bone Turnover Parameters

Fusun Şahin, Nurdan Kotevoğlu, Banu Kuran

ÖZET

Ankilozan spondilit, omurga ve periferik eklemlerde olağan dışı ve aşırı yeni kemik oluşumu ve kalsifikasyon ile karakterize olmasına rağmen, enflamatuar artritlerin bilinen genel özelliklerinden olan osteoporoza neden olan bir hastalıktır. Mevcut büyük kemik oluşumlarının kemik yoğunluk ölçümünü etkilemesi nedeniyle osteoporozun varlığının ve takibinin yapılmasında sorunlar olmakta ve en doğru tanı yöntemi bulunmaya çalışılmaktadır. Ayrıca tanı ve takipte yer tuttuğundan, inflammatuar hastalıklarda kemik metabolizması ve döngüsü de detaylı olarak bilinmemelidir. Bu yazıda ankilozan spondilitte kemik yoğunluk ölçümü ve kemik döngüsü parametrelerinin değeri ve kullanımı ile ilgili bilgiler literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, kemik yapım ve yıkım göstergeleri

SUMMARY

Ankylosing spondylitis, characterised with excessive new bone formation and calcification in spine and peripheral joints, causes osteoporosis which is a general component of inflammatory arthritis. Since is excessive bone formation affects bone mineral density, there are problems in diagnosis and follow-up of osteoporosis efforts made for finding the right diagnostic tool. Besides bone metabolism and turn-over in inflammatory diseases should be known in detail, because it has a place in diagnosis and follow-up. In this review, bone mineral density in ankylosing spondylitis, the importance and usage of bone turn-over parameters are discussed in the light of literature data.

Key words: Ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone mineral density, bone formation and resorption markers

GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi tam olarak ortaya konamamış esas olarak sakroiliak eklemleri ve aksiyal iskeleti etkileyen periferik eklem tutulumunun da olabileceği kronik enflamatuar bir hastalıktır (1). Omurga ve periferik kemiklerde entezis bölgelerinin enflamasyonu erken hastalıkta lokal kemik erozyonlarına veya tendon yapışma bölgesi etrafında osteoporoza (OP) neden olur. Ancak hastalık ilerledikçe omurgada yeni kemik formasyonu ve ankiloz ortaya çıkar. AS'de OP'un en fazla suç-

lanan nedeni; immobilité ve kullanmamadır. Bunun yanı sıra kırıldak-kemik döngüsündeki bozukluk, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak kemik göstergelerindeki artış (2), makrofaj interlökin düzeylerindeki artış (3,4) da suçlanmaktadır. AS'li erkek hastalarda yapılan çalışmalarda omurga tutulumuna ait minör radyografik belirtiler varken, hastalığın erken dönemlerinde hem omurga hem de kalça kemik mineral yoğunluğunda (KMY) kontrollere göre anlamlı düşük değerler belirtmektedir (5). Azalmış aksiyel KMY ile artmış vertebral fraktür prevalansı AS'de OP'un tanı ve takibinde değerlendirme yön-

(*) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

Not: Bu yazı Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği İstanbul İli hastane toplantıları kapsamında 03.05.2004 tarihinde "Ankilozan Spondilitte Osteoporoz" başlıklı sunum dahilinde bildirilmiştir

temlerinin denenmesine neden olmuştur(6,7). KMY ölçümünde kullanılan ve AS'li hastalarda çalışılmış yöntemler şöyledir (Tablo 1).

SİNGLE FOTON ABSORPSİYOMETRİ (SPA):

Teknik, bazı izotop kaynakları veya x-ışını tüplerinden kaynak alan gama ışını fotonlarının iletiminin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu bölgelerde kullanılabilirdiği için sadece distal radius ve ulnada ölçüm yapılabilir. Kortikal kemik hakkında bilgi vermesi, trabeküler kemik hakkında yeterli bilgi vermemesi nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (8,9). AS'li hastalarda yapılmış 2 çalışmada apendiküler OP göstermede başarısız olduğu saptanmıştır (10,11).

DUAL FOTON ABSORPSİYOMETRİ:

SPA'nin aksiyal iskeleti değerlendirememesi nedeniyle geliştirilmiş bir yöntemdir. Lomber bölgenin yanısıra tüm vücut ve femur da ölçülebilir. Ölçüm yaptığı bölgede trabeküler ve kortikal kemiğin birlikte yoğunluğunu yansıtmakta ve yalancı negatiflik oranı yüksek bir sistemdir. Tedavi maliyetinin yüksek olması, yüksek radyasyon oranı ve tedavi takibinde güvenilir olmaması nedeniyle tercih edilmemektedir (8,9).

Bu teknikle yapılan 2 çalışmada erken hastalıkta vertebradaki BMD kaybı göstermekle birlikte ilerlemiş hastalıkta gösteremediği belirtilmektedir (5,11)

DUAL X-RAY ABSORPSİYOMETRİ (DEXA):

Daha yeni, daha kısa sürede uygulanabilen, daha düşük radyasyon dozu veren bir kemik yoğunluk ölçüm yöntemidir. Lomber bölge, proksimal femur, distal radius ve tüm vücutta ölçüm yapılabilmesi hem trabeküler hem de kortikal kemiğin değerlendirilmesine olanak verir. Osteofitler, hiperostoz, aort kalsifikasyonları, yumuşak doku kalsifikasyonları, skolyoz, metal implantlar, vertebral kırıklar yalancı negatif sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Yanlış sonuçları en aza indirmek için yaygın olarak kullanılmamakla birlikte lateral çekimler ya-

pılabilir. Bunun için standart makinelerde hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak veya masanın etrafında 90 derece dönebilen C-kollu tarayıcılar kullanılabilir (8,9). AS'li hastalarda lateral dekübit DEXA taraması posteroanterior (PA) taramaya göre teknik olarak daha zordur ve presizyon kaybı meydana gelir. Presizyon hatası PA taramada %1-2 olarak tahmin edilmektedir, lateral taramada ise bu hata %2,5-5'dir. Ancak C bar ile hasta supin yatarken yapılabilen lateral çekimlerde bu hata azalmaktadır (12).

Ondokuz AS'li hastanın kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; L1-4 ve L3 PA KMY'de kontrollere göre fark saptanmamış, lateral L3, femur boynu ve toplam kalça KMY ise kontrollere göre en az -1,0 SD düşük olarak bulunmuştur. PA L1-4 ve L3 ile ölçüm yapılan 1 hastada osteoporoz saptanmasına rağmen lateral L3 ile 5 hastada osteoporoz tanısı konmuştur. Ayrıca lateral L3 KMY kalça KMY ile korele bulunmuştur (12).

AS'li hastalarda OP saptanmasında femur boynu KMY ölçümleri daha fazla önem taşımaktadır ve üzerinde daha çok çalışılmış bir konudur. 11 yıllık hastalık süresi ve 6,5 cm bel Schoberi (BS) olan hastalarda hem lomber hem femur boynunda KMY azalması görüldüğü halde 20,3 yıllık hastalık süresi olan, BS 5 cm'nin altında olan hastalarda femur boynunda KMY azaldığı halde lomber omurga KMY normal sınırlarda bulunmuştur (5).

Donnelly ve arkadaşlarının (7) yaptığı bir çalışmada ise 87 hasta (62E, 25 K) incelendiğinde hafif hastalıkta (BS 4 cm'den fazla) ve orta derecedeki hastalıkta (BS 2-3,9 cm) hem lomber bölge hem de femur boynunda KMY düşükken, ağır hastalıkta (BS 0-1,9 cm) lomber bölge KMY artarken femur boynunun azalmaya devam ettiği bulunmuştur.

Sonuçta hastalık ciddiyeti ve süresi arttıkça lomber KMY'nun normal değerlerde saptanması, femur boynu KMY'nun azalmaya devam etmesi nedeniyle AS'li hastaların tanı ve tedavi takibinde femur boynu KMY ölçümü önerilmiştir (7).

Hastalık aktivitesi ile OP arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar incelendiğinde: 71 erken AS'li hastanın (10 yıl) değerlendirildiği çalışmada L2-4, femur boynu, total vücut KMY ve kemik mineral

Tablo 1: Osteoporozda kullanılan kemik yoğunluğu ölçüm yöntemleri.

Single Foton Absorbsiyometri	AS'de apendiküler OP göstermede başarısız
Dual Foton Absorbsiyometri	AS'de ilerlemiş hastalıkta OP göstermede başarısız
Dual X-Ray Absorbsiyometri	Femur boynu ölçümü en değerli yöntem
Kalkaneal Ultrason	AS'de geçerliliği gösterilememiştir
Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi	Lateral omurga ölçümü değerlidir

içeriği (KMİ) bakıldığında; lomber ve femur boynu KMY, total vücut KMY ve KMİ kontrollere göre düşük olarak bulunmuştur ama DEXA ölçümleri ile hastalık aktivite değerleri (ESR, CRP, BASDAİ) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada da yine hastalık süresi ile femur boynu KMY korele olarak bulunmuştur (13). Hastalık aktivitesi ile OP arasında ilişki bulunmaması ise hastalık aktivitesinin her zaman laboratuvar parametreleri ile ortaya konamaması ve hastalığın uzun, kronik gidişatına bağlanmıştır. Ancak sakroiliak eklem tutulumunun fazla olduğu şiddetli hastalıkta sakroiliak tutulumunun derecesi arttıkça femur boynu KMY'nun azaldığı saptanmıştır (14). Periferik artrit ise risk grubunda yer almadığı artritli olanlar ve olmayanlar arasında OP yönünden anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde KMY'nin enflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği olgularda farklılık göstermediği de saptanmıştır (7)

DEXA ile ölçüm yapılabilen diğer bölgeler incelendiğinde; distal radius KMY'nun AS'li hastalarda normal kontrollere göre farklı olmadığı (10), tüm vücut KMY'nun ise femur boynu KMY'na ek faydalı bilgi vermemesi nedeniyle önerilen yöntemler arasına girmemişlerdir (7).

AS'li hastalarda KMY'nun cinsiyet ile olan ilişkisi araştırıldığında; 87 hastanın incelendiği çalışmada (62E, 25K) erkeklerde lomber KMY'nun (0,99gr/cm²) kadınlara göre (1,07gr/cm²) anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (7).

AS'li kadınlarda cinsiyet ve yaş eşleşmiş kontrol grubuna göre kalça KMY 0,39 SD aşağıdadır, bu değer erkeklerde 1 SD aşağıda olarak saptanmaktadır (14). Bir başka deyişle normal kontrollere göre femur boynu KMY değerleri premenopozal kadınlarda %5, erkeklerde ise %10 azalmış bulunmaktadır (5,12,14).

Fraktür oranı ise kadınlarda %8,3, erkeklerde %13,7 olarak saptanmış, erkeklerde kırık riski 4 kat artarken kadınlarda benzer bulunmuştur. Vertebra fraktürlerinin yaşa, hastalık süresine ve hastalık şiddetine göre artış gösterdiği belirtilmektedir (7).

Kadın hastalarda menopoz durumuna göre inceleme yapıldığında; 50 pre ve 16 postmenopozal AS'li kadının incelendiği çalışmada her iki grupta da kontrollere göre femur boynu ve total kalça KMY anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ortalama t skoru postmenopozal kadınlarda -2,2, premenopozal kadınlarda -1,1 olarak bulunmuşken, z skorlarına bakıldığında yaş artışı ile birlikte skorda artış izlenmemiş ve iki grupta da -0,39 olarak saptanmıştır. Lomber omurga KMY'da ise AS ve normal kontroller arasında fark bulunmamıştır. Kadınlarda yaşa bağlı kaybin

ötesinde hastalık süresi ile kalça KMY'da progresif artış görülmediği belirtilmiştir (14).

Özet olarak; AS'li hastaların DEXA ile OP tetkikinde şu anda femur boynu KMY en kıymetli ölçüm yöntemidir. Omurga ölçümü için lateral çekim yapılabilir. Erken hastalıkta hem lomber hem femoral kayıp olurken ilerleyen hastalıkta lomber ölçümler normale dönmekte femoral kayıp artmaktadır.

KALKANEAL ULTRASON (QUS):

Yöntemin en önemli avantajı küçük, ucuz ve taşınabilir bir ekipman olması, radyasyon içermemesidir. Kalkaneus ve patellada trabeküler kemiği, tibiada kortikal kemiği ve falanklarda integral kemiği değerlendiren teknikler vardır. Yapılan çalışmalarda yaşlı bireylerde kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak fraktür riskinin belirlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak genç kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile korelasyonu zayıf bulunmuştur (8,9). Normal popülasyonda da kalkaneal ölçüm ile kalça ve lomber KMY arasında orta derecede bir ilişki ortaya konmuştur (15,16) Bir diğer dezavantajı belirleyicilik özelliğinin zayıf olması ve tedavi takibinde yeterli duyarlılıkta olmamasıdır (8,9).

Erken AS'li 71 (hastalık süresi 10 yıl) hastanın değerlendirildiği çalışmada L2-L4 ve femur boynu KMY ve KMİ, kalkaneal QUS kullanıldığında QUS parametrelerinin (ses zayıflaması, ses hızı, sertlik) kontrol grubuna göre hafifçe düşük olduğu ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. İncelendiğinde; QUS parametrelerinin yalnızca OP hasta grubunda düşük olduğu bulunmuştur. DEXA ölçümleri ve QUS değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise orta dereceden iyi dereceye kadar ilişki bulunmuştur. QUS değerlerinde yalnızca azalmış KMY olan hastalarda azalma görüldüğünden, ayrıca kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadığında KMY'a ek bilgi sağlamadığı bildirilmiştir (13).

Bir başka çalışmada 18 pre ve 5 postmenopozal AS'li kadında kalkaneal QUS yapıldığında; sadece kalkaneal ses hızı ile kalça KMY arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca kalkaneal QUS ölçümleri hiç bir kemik döngüsü belirteci ile korele bulunmamıştır. Yine hastalık aktivitesi belirteci olarak CRP ile QUS arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (14). AS'li hastalarda artmış kırık riski, ekstremiteden çok aksiyel iskelette olduğu için apendiküler KMY'nu saptamaya yönelik görüntüleme tekniklerinin, kalkaneal QUS gibi kullanılmasının, özellikle henüz dikkatli bir validasyonu yapılmadığı için, çok mantıklı görünmediğini belirten yazarlar da bulunmaktadır (17).

KANTİTATİF BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (QCT):

En önemli özelliği trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirebilen tek tanı yöntemi olmasıdır. Trabeküler kemiğin değerlendirilmesinde vertebra, kortikal kemiğin değerlendirilmesinde radius kullanılabilir. Üç boyutlu anatomik bir lokalizasyona olanak tanır ve bu şekilde değerlendirilen bölgenin tamamı hakkında bilgi verir. Trabeküler ağı göstermede ve osteoporotik hastaları sağlamlardan ayırmada faydalıdır (8,9). AS'li hastalarda yapılan tek çalışmada özellikle lateral lomber omurga QCT, AP lomber KMY yüksek olan hastalarda azalmış trabeküler kemik dansitesini göstererek tanı değerini yükselttiği saptanmıştır(11). QCT'nin dezavantajları ise sistemin pahalı oluşu ve verilen radyasyon dozudur (8,9).

Sonuç olarak; AS'li hastaların OP saptanmasında QCT mi, lateral L3 DEXA mı, yoksa femur boynu DEXA mı uygulansın dendiğinde cevap; 3 yöntemin de birbirine benzer hassasiyette olmaları nedeniyle elde hangisi mevcutsa o kullanılabilir şeklinde olmaktadır (17).

KEMİK DÖNGÜSÜ GÖSTERGELERİ:

Kemik metabolizmasını değerlendirirken; mineral matriks için kalsiyum metabolizması, organik matriks için biyokimyasal göstergeler (kollojen döngüsü), ve kemik hücrelerinin işlevlerinin değerlendirilmesi esastır. Kemik kalitesini biyokimyasal açıdan değerlendirmede kemik döngüsü göstergelerinin yeri ve önemi büyüktür (18) (Tablo 2).

YAPIM GÖSTERGELERİ:

Kemiğe özgü Alkale Fosfat (ALP):

Kemikte bulunan ALP izoenzimi osteoblastların hücre membranına lokalize olan tetramerik bir gli-

koproteindir.Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber kemiğin mineralizasyonu ile ilgili olma olasılığı yüksektir. Kemik spesifik ALP osteoblastların metabolik durumu hakkında bilgi vermektedir (18).

Osteokalsin (Kemik GLA proteini)(OK):

Kemiğin en önemli matriks proteini. Osteoblastlar tarafından sentez edilir ve osteoblast fonksiyonunun duyarlı ve spesifik bir göstergesidir. Osteoblast sekresyonundan sonra büyük kısmı matriksde kalırken %15-30'u dolaşıma geçer ve ölçülen kısmı budur (18). AS'de OK düzeyinin azaldığını belirten yayınların yanısıra (19,20) değişiklik olmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (2,12).

Tip 1 prokollajenin korboksiterminal ve aminoterminal propeptidleri (PICP, PINP):

Kollajen 1'in ekstrasellüler yapılıması sırasında fibril formasyonu oluşmadan önce aminoterminal ve korboksiterminal ekstansiyon peptidlerinin uçlarında bir ayrılma olur. Kollajen, kemiğin organik matriksinde bol miktarda bulunduğu için oluşumu sırasında ayrılan bu parçaların ölçümü formasyon hakkında bilgi verebilir. Bu testler kemik histomorfometresi ya da kalsiyum kinetik çalışmaları ile ölçülen kemik formasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (22,23).

Yapım göstergelerinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında; hastalık süresi ortalama 25 yıl olan 19 AS'li hastanın, kemik ALP, osteokalsin, korboksiterminal prokollajen Tip 1 düzeylerinin kontrole göre farklı olmadığı belirlenmiştir (12).

Farklı görüş bildiren diğer bir çalışmada ise 40 AS'li hasta 74 kontrolle karşılaştırılmış ve AS'li kadınlarda anlamlı olarak kemik ALP, osteokalsin düşük olarak bulunmuştur. Menopoz durumuna göre değerlendirildiğinde ise postmenopozal AS'li kadınların kemik ALP'ı hem kontrol hem de premenopozal AS'li kadınlara göre yüksek saptanmıştır. Serum osteokalsin değerlerinin ise femur boynu KMY değerleri ile negatif yönde korele olduğu bildirilmiştir (14).

Tablo 2: Osteoporozda kullanılan kemik yapım ve yıkım göstergeleri.

KEMİK YAPIM GÖSTERGELERİ	KEMİK YIKIM GÖSTERGELERİ
1- Total ALP	1- Tartarat rezistan asit fosfataz
2- Kemiğe özgü ALP	2-Hidroksipiridinolin
3- Osteokalsin (Gla prot)	3- Piridinolin ve deokspiridinolin
4- Tip 1 prokollajenin korboksi ve amino terminal peptidleri (PICP, PINP)	4- Tip 1 kollojenin korboksi ve amino terminal peptidleri (NTX, CTX)
	5- Serbest gama glutamik asit
	6- Osteopontin (kemik sialoproteini)
	7- Hidroksilizin glikozidleri
	8- Osteoblast
	9- Osteoklast

YIKIM GÖSTERGELERİ:

Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP):

Osteoklastik aktiviteyi yansıtan bir parametredir. Ancak duyarlılığı zayıf, özgünlüğü yetersizdir (22,23).

Hidroksipirolin (HP):

Tip 1 kollajenin yıkım ürünüdür. Özel bir diyeti takiben yapılması, diğer doku kaynaklarının sonuçları etkilemesi nedeniyle duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir (22,23).

Piridinolin (PD) ve Deoksipiridinolin (DPD):

Tip 1 kollajenin çapraz bağları olan piridinolin ve deoksipiridinolin kollajen fibrillerin maturasyonu sırasında şekillenir ve aktif kemik yıkımı sırasında bu protein yapılarında bozulma olur ve çapraz bağlar dolaşıma salınır ve bağlı formda idrardan atılır. Özellikle deoksipiridinolinin sadece kemik kaynaklı olması nedeniyle kemik rezorbsiyonunun oldukça önemli göstergesi olarak kabul edilirler (22,23).

Tip 1 kollajenin korboksiterminal ve aminoterminalelopeptidleri [NTX (ostex), CTX (crosslaps)]:

Kemikğin organik matriksini oluşturan Tip 1 kollajenin molekül uçlarındaki N ve C terminalleri kemik yıkılırken çapraz bağlarla bağlanmış olarak ortama salınır. Üzerlerine çapraz bağlar eklenmiş bu parçalara telopeptidler denir. Kemik yıkımını gösteren en hassas testler olarak kabul edilir (18,23).

Yıkım göstergeleri ile yapılan çalışmalarda da yıkım göstergelerinde olduğu gibi sonuçlarda farklılıklar izlenmektedir. Hastalık süresi ortalama 12,3 yıl olan bir çalışmada yıkım göstergeleri olarak bakılan DPD ve C-TX hastaların yarısında yüksek bulunmuştur. Kemik döngüsü göstergeleri CRP, Larsen radyolojik kalça skoru ile pozitif, Schober ve yağ kitlesi yüzdesi ile negatif yönde korele olarak saptanmıştır (24).

Ondokuz AS'li hastanın değerlendirildiği çalışmada rezorbsiyon göstergesi olarak TRAP değerlerinde kontrollere göre anlamlı fark yokken, CTX anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PD ve DPD ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yüksek olma eğilimi içinde saptanmıştır (12).

AS'li 40 kadın hastanın 74 kontrol ile kıyaslandığı çalışmada da AS'li kadınların DPD düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu ama istatistiksel anlamlılık saptanmadığı belirtilmiştir (14).

AS'de akut faz cevabı ile artmış kemik rezorbsiyonu arasındaki anlamlı ilişki irdelendiğinde ise bir çalışmada kemik döngüsü göstergeleri CRP, Larsen radyolojik kalça skoru ile pozitif korele bulunurken (24), bir diğerinde bu ilişki saptanmamıştır (27).

VİTAMİN-D VE PTH

Kemik metabolizmasındaki önemli rolleri nedeniyle AS'li hastalarda Vitamin-D ve PTH'nin özellikleri ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır.

Vitamin D metabolitleri enflamatuvar prosesi regüle etmede ve hem osteoblast hem de osteoklastlar üzerinde önemli rol oynarlar (25,26). 1,25(OH)2D3'nin azalmış serum seviyeleri intestinal Ca absorpsiyonunda azalmayı indükleyebilir ve hastalık aktivitesi periyodları negatif Ca balansının hızlanmasına neden olabilir (27). 1,25(OH)2D3'nin osteoblast aktivitesini etkileyerek ALP, osteokalsin, osteopontin, matriks Glaprotein'i için mRNA indüksiyonuna, kollajen için mRNA baskılanmasına neden olduğu bilinmektedir. Yüksek hastalık aktivitesinin Vitamin D metabolitleri üzerindeki etkisinin Vitamin D metabolitleri üzerindeki etkisini açıklayacak 2 olası mekanizma vardır:

1- 1 α -hidroksilaz aktivitesindeki supresyona bağlı 1,25(OH)2D3 azalması

2- İmmunokompetan hücrelerdeki Vitamin D reseptörüne 1,25(OH)2D3 bağlanmasının artması (27,28).

AS'de 1,25(OH)2D3 düzeyinin incelendiği çalışmalara bakıldığında:

Hastalık süresi 1-34 yıl arasında değişen 70 AS'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1,25(OH)2D3 ve PTH düzeylerinin kontrollere göre az olduğu, serum Ca, Kemik ALP, renal Ca ekskresyonunda farklılık olmadığı belirlenmiştir. Yine bu çalışmaya göre 1,25(OH)2D3 ve PTH düzeylerinin, hastalık aktivitesi (ESR, CRP, BASDAI) ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Üriner DPD'nin de hastalık aktivitesi parametreleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (27). Ancak 1,25(OH)2D3 düzeyleri ve PTH düzeyleri arasında kontrollere göre fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (12,19).

Sonuç olarak; AS'li hasta çalışmalarında formasyonun azaldığını bildiren yayınların yanısıra (19,20,29) rezorbsiyonun arttığına dair veriler elde eden çalışmalar da bulunmaktadır (2,24,29). Henüz bir ortak karara varılmamıştır. Hastalığın kronik doğası nedeniyle de osteoporozu monitorize etmek zor olduğu için bugün klinik pratikte değerlendirme amacıyla kullanılmasının henüz söz konusu olmadığı düşünülmektedir (17).

KAYNAKLAR:

1. van der Linden S, van der Heijde D: Ankylosing Spondylitis. In: Kelley's Textbook of Rheumatology (Sixth Edition), Ed: Ruddy H, Haris E, Sledge CB. WB Saunders Company, US, 1039-1053, 2001.

2. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I et al: Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1995; 54:556-9.
3. Gratacos J, Collado A, Filella X et al: Serum cytokines (IL-6, TNF-alfa, IL-1beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheum* 1994;33:927-31.
4. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG et al: Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:425-8.
5. Will R, Palmer R, Bhalla AK ve ark: Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989; 2: 1483-5.
6. Cooper C, Carbone L, Michet CJ ve ark: Fracture risk in patient with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994; 21: 1877-82.
7. Donnelly S, Doyle DV, Denton A ve ark: Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 117-21.
8. Güven Z: Görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Gökçe-Kutsal Y, ed: Osteoporoz. Güneş Kitapevi, Ankara, 2001: 107-23.
9. Faulkner KG: Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27(1): 81-9.
10. Ralston SH, Urquhart GWD, Brzeski M ve ark: Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990; 300: 563-5.
11. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J ve ark: A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1062-7.
12. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS ve ark: Bone mineral density and biochemical markers of bone mineral metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 929-35.
13. Toussiroit E, Michel F, Wendling D: Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001;40: 882-8.
14. Speden DJ, Calin IA, Ring FJ ve ark: Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:516-21.
15. Tromp AM, Smit JH, Deeg JH ve ark: Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 230-5.
16. Faulkner KG, McClung MG, Coleman LJ ve ark: Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurement at different skeletal sites. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 42-7.
17. Bessant R, Keat A: How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1511-9.
18. Durmaz B: Biyokimyasal göstergeler. In: Gökçe-Kutsal Y, ed: Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitapevi, Ankara, 2004: 175-192.
19. Franck H, Keck E: Serum osteocalcin and vitamin-D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 343-6.
20. Ekenstam EA, Sverker L, Hallgren L: Serum osteocalcin in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides: relation between inflammatory activity and the effect of glucocorticoids and remission inducing drugs. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 484-90.
21. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I ve ark: Evidence of impaired cartilage bone turnover in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 556-9.
22. Ataman Ş: Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. In: Gökçe-Kutsal Y, ed: Osteoporoz. Güneş Kitapevi, Ankara, 2001: 57-65.
23. Garnero P, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds: Osteoporosis. Academic Press, California, 2001: 459-77.
24. El Maghraoui A, Borderie D, Cherrau B ve ark: Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2205-9.
25. Manolagas SCV: Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995;16 (suppl 1): 63-7.
26. Pacifici R: Cytokines and osteoclast activity. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(suppl 1):27-8.
27. Lange U, Jung O, Teichmann J ve ark: Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 1031-5.
28. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW: Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995; 16:200-57.
29. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B ve ark: Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondyloarthritis: relationship disease activity. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 50-3.