

ALKAPTONÜRİ VE OKRONOTİK SPONDİLOZİS

Dr. Bilge AYKURT X

Dr. Behiç TÜMER XX

Dr. Cahide KILIÇ XXX

ÖZET: Nadir görülen Alkaptonüri ve okronozis hakkında kısa bilgi verilerek alkaptonüri ve okronotik spondilozis tanısı konulan iki olgu sunulmuştur.

GENEL BİLGİLER

Tanım: Alkaptonüri, oksitlendiği zaman kahverengimsi siyah renge dönen idrarda, homogentisik asit'in bulunmasıyla karakterize herediter bir hastalıktır. Bu hastalığa Alkaptonüri ismi 1859 yılında Bodeker tarafından verilmiştir. Okronozis, alkaptonüri hastalarda sklera, cilt, kulak kartilajı gibi konnektif dokuda mavimsi siyah pigmentasyonun görülmesidir. Bu terim de ilk kez 1866 yılında Wirschow tarafından kullanılmıştır. Klinik belirtiler ve semptomlar, pigmentin kartilaj ve diğer konnektif dokularda depolanmasıyla ortaya çıkar.

Alkaptonüri ve okronozis arasındaki ilgi ilk kez 1902 yılında Albrescht tarafından tanımlandı. La Du ve arkadaşları ilk kez 1958'de alkaptonüri, okronotik spondilozis ve periferik artropatisi olan hastaların karaciğerinde homogentisik asit oksidaz enziminin yokluğunu gösterdi (8,9).

Etiyoloji: Hastalık kalıtsal olarak geçer ve ressesif otozomal genle taşınır (2,6,7,8,11). Bazı ailelerin ileri jenerasyonunda bu hastalığın görülmesi, heterozigotlarla homozigotlar birleşmesi, yani aynı kandan olan evlenmeler sonucudur. Garrod tarafından incelenen ilk doğumsal metabolizma hastalıklarından biridir. (8-9).

X Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti.

XX Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

XXX Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

IV. II. Ulusal Romatoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Patogenezi : Fenilalanin ve trozin metabolizmasında normal bir ara ürünü olan homogentisik asitin benzen halkası normalde homogentisik asit oksidaz enzimi tarafından kırılarak malleil asetoasetik asite dönüşerek idrarla atılır. Alkaptonüri hastalarında ise karaciğer ve böbrekte homogentisik asit oksidaz enzimi aktivitesinin eksikliği nedeniyle artan homogentisik asit idrarla atılmaktadır (günde 3-7 gr.) (1,3,6,7,8,12).

Patoloji: Okronoziste lezyonlar, bir çok organ ve yapılarda pigmentin inter-sellüler depolanmasından sonuçlanır. Pigmentin kesin kimyasal yapısı henüz tarif edilmemiş olmasına rağmen homogentisik asitten türetilen bir polimer olduğuna inanılır. Bu pigmentin konnektif dokuyla bağlandığı zaman bir pigmentasyon formasyonuna yol açan polimerizasyon olayına iştirak edebilen ve arabileşik olabilen Benzoquinonacetic asit olduğu iddia edilmektedir. Homogentisik asit tercihen konnektif dokuya konsantre olur. Fakat polimerizasyon, oluncaya kadar reverzibldir. Yüksek oranda crimeyen melanine benzeyen pigment granülleri ciltte, subkutiste, eklem ve kulak kartilajında, sklera, intervertebral diskler, trakeal kartilaj, renal tubülülerin epiteliyal hücreleri ve pankreas hücrelerinde bulunur. Büyük ve orta büyüklükteki arterlerin, arteriollerin (aorta, pulmoner, koroner, renal arterler) duvarında birikir. Bazı vakalarda aortik stenozis görülmektedir. Kıkırdakta yerleştğinde kıkırdak direnci azalır, bası ve sürtünmeyle kolayca kırılır hale gelir ve eklemlerde dejeneratif değişikliklere neden olur. (2,4,8,9,11).

Klinik özellikleri: Orta yaşa ve dejeneratif eklem değişiklikleri başlayıncaya kadar klinik belirti yoktur. Bundan önceki idrardaki renk koyulaşmasına sıklıkla dikkat edilmez (7). 40 yaşına kadar yaşayan alkaptonüri hastalarında aynı zamanda okronozis gelişir. Kulak kartilajı sıklıkla tutulur. Mavi bir renk gelişimi, irregüler kalınlaşmalar ve sertlikler oluşur. Serumen ve timpanik membranın periferi sıklıkla siyahtır. Yaşlı olanların büyük bir kısmında işitme bozukluğu vardır. Sklerada, ciltte zigomatik kemik üzerinde, burun, aksilla ve kasıkta pigmentasyon vardır. İntervertebral diskler ve büyük eklemlerin artiküler kıkırdığında pigment depolanmaları spondilozis ve periferik artropatiye neden olur. Olguların % 15-20 sinde kaba kardiyak üfürüm, mitral ve aort kapaklarında gayrimuntazam deformite ile birliktedir. Okronotik pigment ve kalsiyum fosfat tuzları ihtiva eden siyah renkte prostat taşları ve dizürri erkek hastalarda olabilir (8,9).

Okronotik Spondilozis: 30 yaşının üstünde gelişir. Semptomları; belde rahatsızlık ve sertlikten ibarettir. (1,5).

% 15-20 vakada spondilozisin başlangıcı nükleus pulposus herniasyonu ile olur. Böyle durumlarda semptomlar alkaptonüri olmaksızın herniye olmuş tipik disk vakalarındaki semptomlardan ayırtedilmezler. En erken lomber vertebrolarda yerleşir. Birçok vakada lomber kifoz gelişir. Aşıkart röntgen bulgu-

larına rağmen semptomlar minimal olabilir. Dorsal, sonunda servikal vertebra tutulur (4,8,9).

Okronotik periferik Artropati: Daha az sıklıkla görülür. Sırasıyla en çok tutulan eklemler, dizler omuzlar ve kalçalardır. Ağrı sertlik, krepitasyon, fleksiyon kontraktürleri ve hareket kısıtlılığı görülür. Vakaların hemen yarısında eklemlerde efüzyon vardır. Pigmente olmuş artiküler kıkırdak kolay kırılır ve sinoviyal sıvı içine geçebilir. (1,8,9).

Radyolojik bulgular: Vertebralarda, lomber vertebraların intervertebral disklerinde bisküvi şeklinde kalsifikasyonlar, disk aralıklarında sekonder daralma, küçük görünümde osteofitler, disk meteryalinde "vakum diskler" olarak tarif edilen çatlaklar görülür. Sakroiliyak eklemler kapanmaz, periferik eklemlerin radyolojik görünümü karakteristik değildir, Primer osteoartrite uyar şekildedir. Eklem aralığında daralma, marginal osteofitler ve protüzyo asetzbuli görülebilir. Eklem civarındaki ligamentlerde kalsifikasyon ve ossifikasyon olabilir. Eller ve ayakların küçük eklemlerini tutması nadirdir. (1,2,3,4,6,8,9,10,11).

Laboratuvar Bulguları: Alkaptonüri için çeşitli nonspesifik testler vardır. Bunlar homogentisik asidi redüklemeye esasına dayanan reaksiyonlardır. Taze olarak alınan idrar beklemekle homogentisik asidin okside olmasıyla kahverangimsi siyah renge döner. NaOH bu olayı hızlandırır, Benedict ayracıyla yeşil portakal renkte bir çökelti görülür. Çökeltinin üstü kirli kahverengi yada siyahtır. Fishberg reaksiyonunda; ışığa maruz kalıp developpe olmayan fotoğraf filmi üzerine idrar damlatılırsa ısladığı yer siyahlaşır. İdrara % 10 ferric clorid ilavesiyle yeşil renk gözlenir. Gümüş nitrat solüsyonu alkaptonürik idrarla siyah renk verir (2,4,5,7,11,12).

Ekspirimental ekzojen okronozis: % 8 lik L-Trozin verilen sıçanlarda, quinacrin devamlı alınmasını takiben, carbolik asitle pansuman yapılanlarda ve fenol melheminin kullanılmasıyla ekzojen olarak okronoz ortaya çıktığı rapor edilmiştir (1).

Tedavi : Bugün için spesifik tedavisi yoktur. Azaltılmış protein alımı idrar homogentisik asidini azaltabilir, fakat rutin tedavi için pratik değildir. Yüksek dozda askorbik asidin deneysel alkaptonüriili sıçanlarda, konnektif dokuya homogentisik asidin bağlanmasını azalttığı rapor edilmiştir. Askorbik asidin uzun süreli kullanımının insanlarda faydalı olduğu belirtilmemiştir. Semptomatik yöntemler daha çok pratik değerdedir. Kilo vermek hastaya biraz faydalı olur. Düzeltici ortopedik işlemler çoğu hastalarda yardımcı olmuştur (4,5,7,8,9,11).

OLGULARIN TAKDİMİ

OLGU :1: 40 Yaşında, erkek hasta, öğretmen. 14 yıl önce belinden başlayıp sağ ayak topuğuna kadar yayılan ağrıların son zamanlarda şiddetlenmesi ve bel

hareketlerindeki kısıtlılık nedeniyle , Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine tetkik ve tedavi amacıyla 12861/12918 no. lu protokolle yatırıldı. Son günlerde belindeki ağrıların gece yatmasına engel olduğu, ağrıkesici ilaç ve istirahatle ağrının azaldığı öğrenildi.

Öz ve soy geçmişi: 1978 yılında sol nefrektomi ameliyatı yapılmış. Anne ve babası öz amlca çocukları olan hasta ailenin tek çocuğu. Annesinde romatizmal şikayetler olduğu , babasında zamanla yüzünde esmerleşme ve bel ağrıları olduğu, ileri yaşında kamburlaştığı öğrenildi.

Fizik muayene: Kan basıncı: 140/70 mm Hg. Nabız: 85/dak. ritmik, Ateş: 36.8 °C. Solunum: 19/dak. Genel durum iyi, şuur açık

Hastanın yüzünde saçlı deri sınırından başlayıp, şakaklarında daha belirgin olan pigmentasyon mevcut . Yine koltuk altları ve inguinal bölgede lokalize, sırtırdı ise yaygın olan bir pigmentasyon gözlemlendi. Her iki gözde sklerada kapak aralığına uyan nazal kısımda gri-kahverengi pigment partikülleri mevcut. Kulak sayıvanına transilluminasyonla bakıldığında kahverengi pigmentli noktalar görüldü. Her iki peritimpanik saha ve serümen kahverengimsi-siyah renkte görüldü.

Solunum sistemi, dolaşım ve gastrointestinal sistem muayenesinde patoloji tespit edilemedi. Ürogenital sistem muayenesinde rektal tuşede prostat sert, nodüle palpe edildi. Ayrıca prostatit mevcuttu.

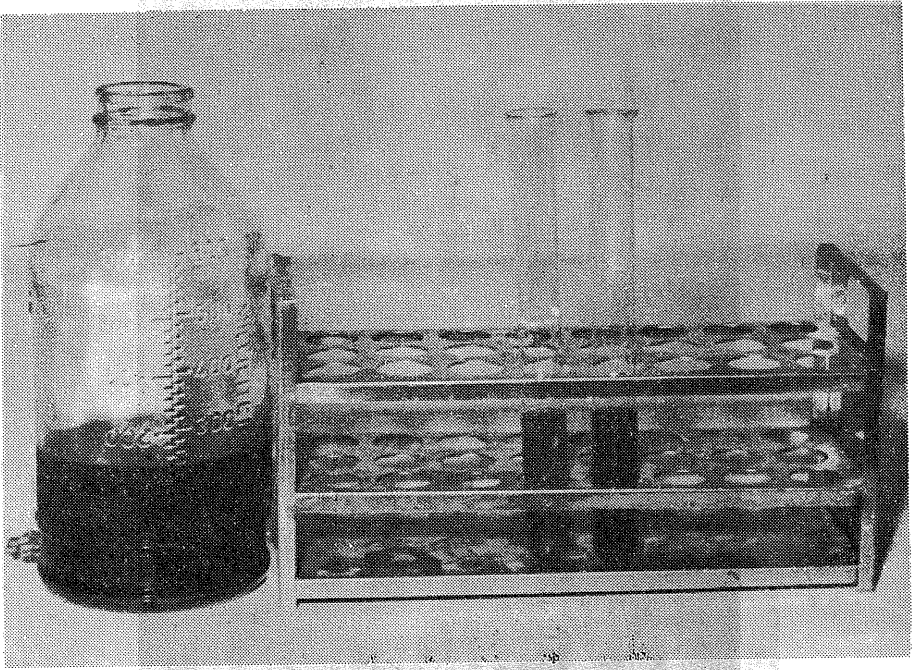
Lokomotor sistem ve Nörolojik muayenesinde: Lomber lordoz düzelmiş, sağ tarafta paravertebral adalelerde spazm, bel hareketleri öne, fleksiyon, 45°, ekstansiyon 10°, sola rotasyon 20° de ağırlı ve sınırlı bulundu. Juguler kompresyon testi: (+), sağ alt ekstremitede patella ve Aşil reflexi alınamadı. Sağda diz altında 3 cm atrofi tespit edildi. Lasegue sağda 30° (+), solda 70° (+) idi, skolyoz yoktu.

Laboratuvar Bulguları: *İdrar tetkiki:* Dansite: 1015 , protein: (+++), şeker:(—) , mikroskopi: Bol eritrosit ve lökosit mevcut. İdrarın taze iken normal olan rengi beklemekle kahverengi-siyaha dönüştü (Resim 1).

Benedict reaksiyonu (+), % 10 luk demir klörürle yeşil renk % 50 NaOH ilavesiyle siyah rengin ortaya çıkışı bu testlerin pozitifliğini gösterdi. Spesifik Fishberg reaksiyonu (+) idi (fotoğraf filmi üzerinde). İdrar kültüründe 100.000 kolini E. Coli üredi.

Hematoloji: Hb: 15.2 gr. B.K.: 7000 Sedim.: 1-3 mm. Kanama zamanı: 1/ pıhtılaşma zamanı: 4/30//.

Biyokimya: NPN: % 50.4 mg. Kan şekeri: % 82 mg. Alkalen fosfataz: 3 BÜ, SGOT: 19 Ü. SGPT: 68.5 Ü. Total lipid: % 719 mg, Kolesterol: % 173 Kreatinin: % 1.5 mg. Serum Ca.: % 12.1 mg. EKG: Normal, prostat mayiinin mikroskopik muayenesinde bol lokosit tespit edildi.

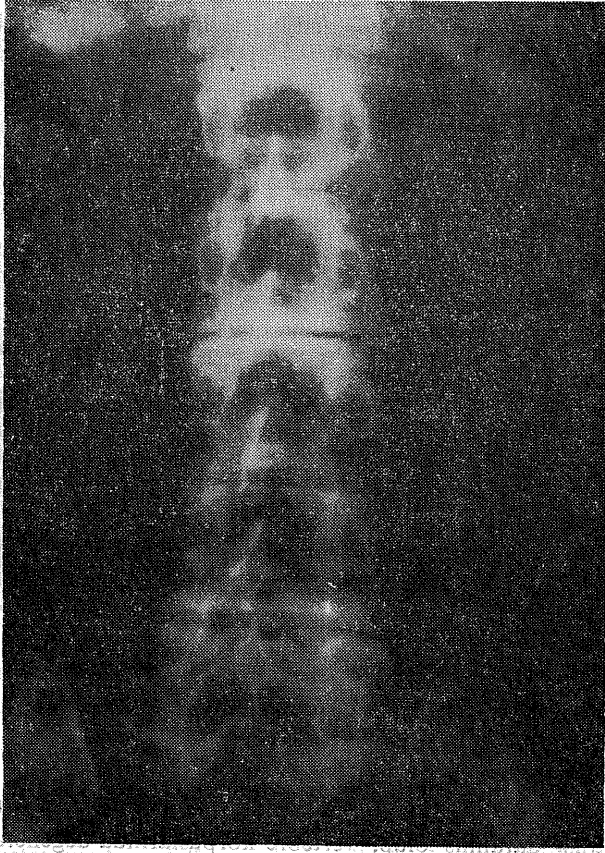


(Resim 1)

Radyolojik Bulgular: Akciğer grafisinde patoloji yoktu. Torakal ve lomber vertebralar arası daralmış olup, vertebre korpuslarında degeneratif değişiklikler, disklerde yassılaşma ve kalsifiye görünüm mevcuttu (Resim 2, Resim 3).

Hastaya bu bulgularla L4-5 seviyesinde okronotik spondilozise bağlı disk hernisi tanısı konularak 10 günlük F.T.R. programına alındı. M.Z., bel ve karnın adalelerine izometrik, izotonik egzersiz ve yatak istirahati verildi. Medikal olarak: Analjezik sedatif ve vit. C (günde 6 g.) kullanıldı. Ağrılarında bir miktar azalma oldu. Fakat nörolojik bulguların devam etmesi üzerine nöroşirürji kliniğine diskektomi operasyonu için gönderildi. Myelografide L4-5 mesafesinde sağ dolma defekti vardı. (Operasyon esnasında Laminektomi ile çıkarılan meteryal sert ve kirli sarı renkte idi). L4-5 intervertebral ligament ve anulus fibrozisin rengi siyah ve intervertebral disk mesafesi çok dardı. Buradan siyah renkli, orta kıvamda disk meteryalı boşaltıldı. Disk meteryalinin mikroskopisinde; meteryalin degenere fibröz kıkırdaktan ibaret olduğu ve doku aralarında dağılmış olarak yaygın pigment birikiminin bulunduğu tesbit edildi (Resim 4).

Operasyondan sonra tekrar kliniğimize alınan hastaya FTR programına devam edildi. Yine bel ve sırtta 10 gün süre ile MZ ve egzersiz uygulanışından sonra yapılan lokomotor sistem ve nörolojik muayenedi; Lumbosakral bölgede



(Resim 2)

paravertebral adele spazmi çok azalmış olup , palpasyon ve perküsyonla ağrı yoktu. Hastanın bel ağrısı şikayeti yoktu, bel hareketlerine 7 gün evvel operasyon geçirdiğinden dolayı sakındığı için bakılamadı. Alt ekstremitelerde; sağ patella-refleksi hiporeflexi olup, sağ Aşil refleksi alınamıyordu. Diz altında sağda 2 cm atrofi mevcuttu. Duyu ve kuvvet kusuru tesbit edilmedi. Lase'que ve Juguler kopresyon testi, (—) idi.

OLGU 2: Z.İ. 42 yaşında, kadın hasta. Çekum ca. tanısıyla Genel Cerrahi servisine 3387/3396 no. lu protokolle yatıp, bel ağrısı yakınımı nedeniyle kliniğimizden istenen konsültasyon sonucu tetkik edildi. 10 yıl evvel ağır bir yük kaldırdıktan sonra bel bölgesine lokalize olan şiddetli bir ağrı başladığı, yürümekle, fazla ayakta kalmakla bel ağrılarının arttığı ve bel hareketlerinde güçlük çektiği öğrenildi.

Öz ve Soy Geçmişi: Özellik arzetmiyordu.

Fizik Muayenesinde; kan basıncı: 110/70 mmHg., Nabız: 100/dak., ritmik, ateş: 36 °C, solunum: 18/dak., Genel durum orta, şuur açık, İkter, siyanoz,

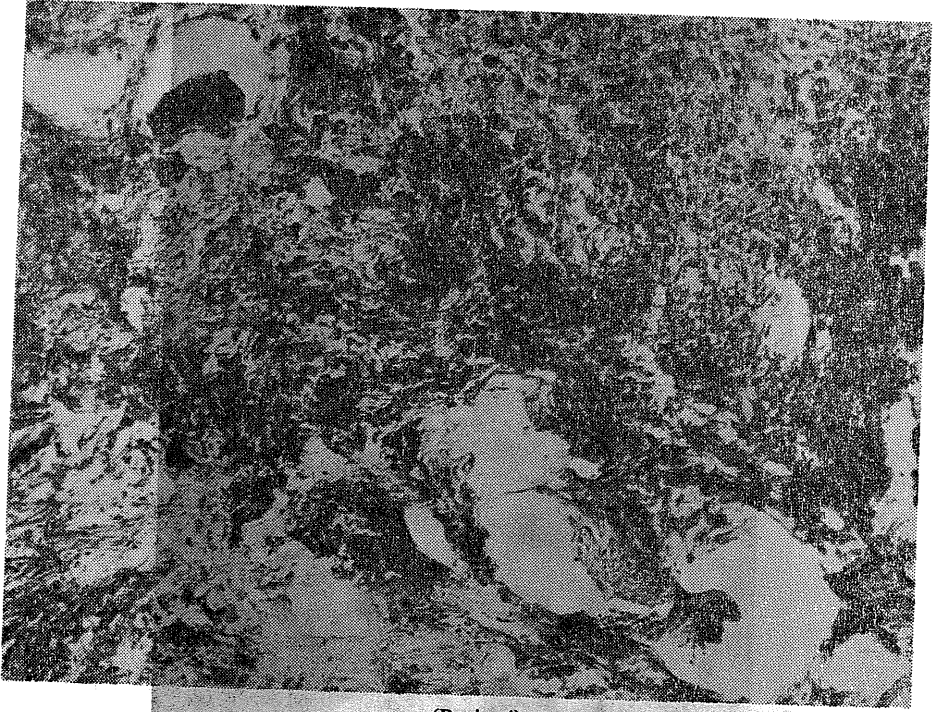


(Resim 3)

ödem tespit edilmedi. Hasta anemik ve kaşektik olup, ciltte orta derecede yaygın pigmentasyon, aksiller ve inguinal multipl lenfadenopatiler bulundu. Turgor tonus azalmıştı. Solunum ve dolaşım sisteminde dinlemekle patoloji tesbit edilmedi. Sindirim sistemi muayenesinde; palpasyonla sağ alt kadranda 6X10 cm. ebadında fikse, hafif ağrılı, kenarları gayri muntazam nodüler kitle mevcuttu.

Lokomotor sistem ve nörolojik muayenesinde; lomber bölgede kifoz gelişmişti. Paravertebral kaslarda ileri derecede spazm mevcuttu, bel hareketleri her yönde tama yakın sınırlı ve ağrılı idi. Alt ekstremitelerde reflex, duyu, kuvvet kusuru, atrofi bulunamadı.

Laboratuvar Bulguları: İdrar: Dansite: 1020, Protein : eser, şeker: (—) , Mikroskopi: 2-3 Lökosit, Ca. Okzalit kristalleri ve epitel vardı. İdrarın taze iken normal olan rengi beklemele kahve rengi siyaha döndü. Benedict Reaksiyonu (+), %10 luk demir klorürle yeşil renk, %10 NaOH ile âvesiyle (+) sonuç alındı. Spesifik Fishberg reaksiyonu da (+) idi.



(Resim 4)

Hematoloji: Hb.: 10 gr., BK: 5600, Sedim.: 24-37 mm,

Biyokimya/ NPN: % 25,2 mg., Kan şekeri: % 92 mg., Bilirubin: % 0,3 mg., Alkalen Fosfataz: 6 B U., SGOT: 17 U. SGPT: 12 U., Total Pnrotein: % 7,6 gr. Albumin: % 6,1 gr., Total Lipid: % 445 mg., Kolesterol: % 105 Kreatinin % 0,9 mg. EKG: Sinüzal taşikardi, mevcuttu. Serolojik Testler: ASO: 200 IU(+), CRP (—), latex (—).

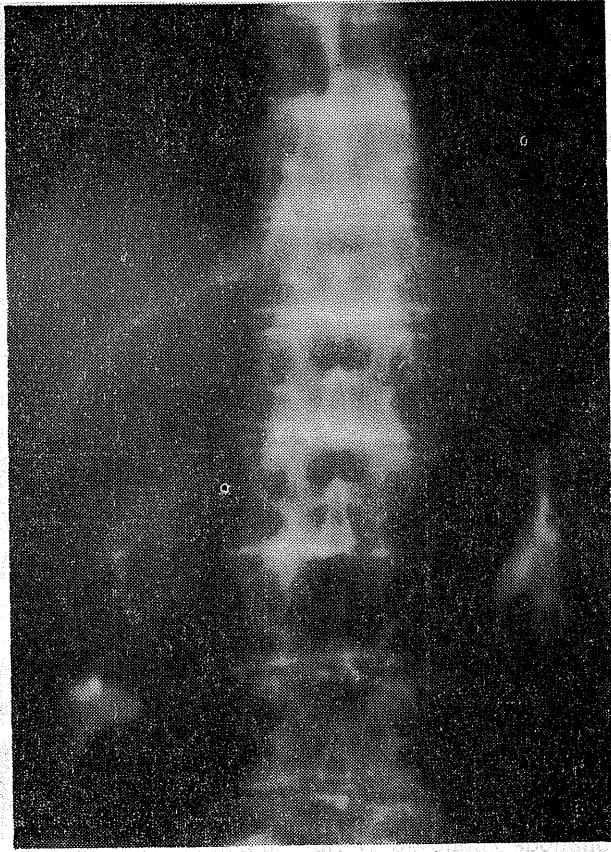
Cekum Ca. düşünülerek ameliyata alınan hastadan çekarılana kitlenin patolojik tetkiki sonucunda Mukoid Adeno Ca. tanısı konuldu.

Radyolojisi: Torakal ve lomber bölgede intervertebral aralıklar daralmıştı. Kalsifiye diskler ve lomber vertebra korpuslarında degeneratif değişiklikler mevcuttu (Resim 5, Resim 6).

Mukoid adeno. ca. olması nedeniyle aktif F.T.R. programına alınamayan hastaya belli koruyucu önlemler, karın ve sırt kaslarını kuvvetlendirici egzersizler önerildi.

TARTIŞMA

1. ci olguda anne ve babanın öz amca çocukları olması, ayrıca babasında da okronoz ve okronotik spondiloza ait bulgular olduğunun belirtilmesi hastalığın hereditör olduğunu kanıtı olmaktadır.

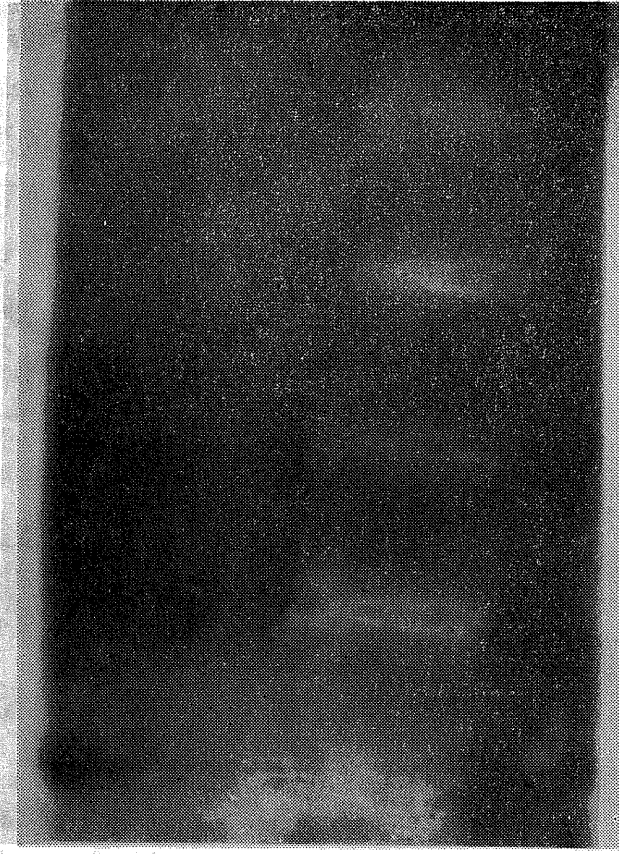


(Resim 5)

Her iki olgunun da kliniğimize baş vuruş nedeni bel bölgesinde ağrı, hareket kısıtlılığı olması, okronotik artropatinin kaynaklarca da belirtildiği gibi daha sıklıkla periferel artropatiden çok spondilozis şeklinde başladığını göstermektedir. Okronozlu hastalarda %15-20 oranında spondilozis başlangıcı nukleus pulposus herniasyonu ile olmaktadır. (8,9). Bizim de birinci olgumuzda L4-5 seviyesinde disk hernisi tanısı konularak diskektomi uygulandı.

Spondilozisin genellikle 30 yaşın üzerinde dikkati çektiği bildirilmektedir. (4,8,9). Bizim olgularımızın birinde yaşın 40 diğerinde ise 42 olması, lomber spondilozisin 30 yaşın üzerinde ve genellikle hayatın 4. cü dekatında dikkati çektiğini göstermektedir.

Yapılan kaynak taramalarında okronozun genellikle erkeklerde kadınlara göre iki defa daha fazla olduğu belirtilmekte. ise de, bizim olgularımızın birisi erkek, diğeri kadındır.



(Resim 6)

Spondilozisin en erken yerleşimi lomber vertebrallardır. Daha sonra dorsal, sonunda da servikal vertebralar tutulmaktadır. (8,9). Her iki olgumuzda da hem lomber, hem de dorsal vertebralarda spondilozis yerleşmiş olup, her ikisinin radyografilerinde vertebralar arasında daralma, disklerde bisküvi şeklinde kalsifikasyon vertebra gövdelerinde osteofitik değişikliklerle tipik okronotik spondilozis görünümü vardır. (1,2,3,4,5,6,8,9,10,11).

Her iki olguda da lomber lordozun kaybolması ve spinal rijiditeye bağlı spinal deformite nedeniyle, öne doğru eğik, dizler bükük ve ayaklar üzerinde geniş olarak durma şeklindeki postür, tipik okronotik spondilozisli hasta pozisyonuna uyumaktadır.

Okronozlu hastalarda dizler, omuzlar ve kalçalar gibi periferel eklemlerde artropatilerin görülebilmesine karşın, her iki olguda da klinik muayene ve radyolojik inceleme sonucu periferel artropati bulunamadı.

2. olguda ciltte pek tipik olmayan yaygın orta derecede pigmentasyon olmasına karşın, birinci olguda kulaklarda, saçlı deri sınırından başlayarak şakaklarda daha belirginleşen pigmentasyon, elmacık kemiği üzerinde de barırdı. Koltuk altı ve inguinal bölgede lokalize, sırt, bel ve sakrum bölgesinde yaygın pigmentasyon vardı. Her iki gözde sklerada kornea ile iç kantus arasında gri-kahverengi pigment partikülleri, kulak sayvanına transillüminasyonla bakıldığında kahve rengi pigmentli noktalar görülmesi, her iki peritimpanik alan ve serumenin kahve rengimsi siyah renkte oluşu tipik okronozis görünümüne uymakta idi.

Ayrıca rektal tuşede prostatın sert ve nödüle olarak palpe edilişi, okronozlu erkeklerde sıklıkla görülen prostat taşı tanısını doğrulamakta idi. Olgumuzun 1958 yılında sol nefrektomi geçirmiş olması renal arter duvarları, tübülüller ve parankimada yerleşen okronotik pigmentin böbrekte ortaya çıkardığı patolojiyi düşündürmektedir.

Uzun yaşayan okronozlu hastaların büyük bir kısmında orta kulağa yerleşen okronotik pigmentasyon nedeniyle işitme bozukluğu olmaktadır. Ancak her iki olgumuzda da belki yaşlarının henüz 40 civarında olması nedeniyle işitme kaybı saptanmadı.

Okronotik pigment granüllerinin cilt, ter bezleri, subkutis eklemler, karıtilajı ve intervertebral diskte yerleşim göstermesi dışında kalp kapaklarında, büyük ve orta çaptaki arter ve arteriollerini ihtiva eden aorta, Pulmoner, koroner ve renal arter duvarları pankreas adacıkları hücrelerinde lokalizasyonları sonucunda ortaya çıkan solunum, dolaşım gastrointestinal patolojilere ise birinci olgumuzda rastlanmadı. 2. ci olguda alkaptonüri ve okronotik spondilozisin dışında çekum ca. oluşu gastrointestinal patolojiyi izah etmektedir.

Yukarıda sayılan klinik bulgular dışında her iki olgunun idrarında yapılan kalitatif çeşitli biyokimyasal tetkikler müsbet idi. Birinci olguda disk hernisi için uygulanan diskektomi operasyonu esnasında Posterior longitudinal ligament, anulus fibrozis ve nükleus pulpozisin siyah renkte ve sert oluşu çıkarılan disk meteryalinin tamamen siyah renkte oluşu ve metaryelin mikroskopik tetkikinin de aynı bulguları desteklemesi ile kesin tanıya varıldı.

Nadir görülen bir metabolizma hastalığı olan alkaptonüri ve okronotik spondilozu olan bu iki olgunun takdim edilmesi uygun görüldü.

SUMMARY

ALCAPTONURIA AND OCHRONOTIC SPONDİLOSİS

Alcaptonuria and ochronosis are very rare diseases. we discussed this disease and two patients with ochronotic spondilosis.

KAYNAKLAR

- 1- Currey HLF; Cevirenler. T. Akoğlu, A. Akoğlu; Okronozis Kemal matbaası A.S. 1980, 302-303.
- 2- Dilşen N; Metabolik Osteoartropatiler. (yenal O.) Hareket Sistemi Hastalıkları; Sermet Matbaası. İstanbul 1971. 79-81.
- 3- Edeiken J. Hodes P.J.; Ochronosis, Reentgen Diagnosis of diseases of Bone, Volume 2; The Williams and Wilkins Company. Baltimor 1973 785-788.
- 4- Hamilton E.B.D.; Other Metabolic Arthropaties, Ochronosis, (J.T. Scott) Copeman 's Textbook of The Rheumatic Diseases Churchill livingstone, London 1078. 701-702.
- 5- Kayhan Ö. Karakaya M.K.: Okronoz (Nejdet TUNA) Romatizmal Hastalar, Hacattepe Taş KitapçılıkLtd. Sti. 1982 450-451
- 6- Müftüoğlu A. Seyahi V., Yazıcı H.; Alkaptonüri, İç hastalıkları Romatoloji, SeTui Matbaacılık İstanbul 1981, 116.
- 7- Rosenberg L.E.; Disorders of Amino Acid Metabolism. Alkapkonuria, Harrison's Principles of Medicine, Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo 1980. 468.
- 8- Schumacher. H.R.; (Daniel J Mc Carty) Arthritis and allied conditions. Lea and Febiger Philadelphia 1979, 1262-1268
- 9- Schumacher H.R.; Ochronosis, W.A. Katz. Rheumatic Diseases, Dagnosis and Management. J.B. Lippincott Company Philadelphia 1977, 690-691.
- 10- Tronchev V. et al; Çeviri Klaus Hermann. The Radology of Joint Diseases Butterwort hs 1973, Fig. 352-353,
- 11- Turek S.L.; Metabolic Bone Disease; Ochronotic Arthritis. J.B. Lippincott Comp, Philadelpheia 1977, 200-202,
- 12- Vangan V.C. (McKay), Berhman R.E.; Inborn Errors of Metabolism Nelson Tetbook of Pediatrics. W.B. Saunders Comp. London 1979, 501.

SUMMARY

ALCAPTONURIA AND OCHRONOTIC SPONDYLOSIS

Alcaptonuria and ochronosis are very rare diseases, we discussed this disease and two patients with ochronotic spondylosis.