



## Yaygın İdiyopatik İskelet Hiperostoza: Derleme

### *Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: A Review*

Sevgi İkbali Afşar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Forestier hastalığı olarak da bilinen yaygın idiyopatik iskelet hiperostoza (YİH) erkeklerde ve yaşlı popülasyonda daha sık görülen, enflamatuvar olmayan, sistemik bir hastalıktır. Vertebral kolonun anterior longitudinal ligamenti ve çeşitli ekstraspinal ligamentlerin ossifikasyonu ile karakterizedir. Çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte, en sık görülen belirtiler omurgada ağrı, hareket kısıtlılığı ve özefagus kompresyonuna bağlı disfajidir. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak netlik kazanmamıştır. Genellikle diyabetes mellitus, obezite, hiperinsülinemi, hipertansiyon, lipid ve pürin metabolizması bozuklukları ile birlikte olması, metabolik durumlarla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hastalığın patofizyolojisinde anterior longitudinal ligamentte oluşan patolojik kalsifikasyonun rol oynadığı üzerinde durulmuştur. Bu makalede, literatürün derlemesi yapılarak, YİH ile ilgili yeni patogenetik, klinik ve terapötik yaklaşımların özetlenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Yaygın idiyopatik iskelet hiperostoza, Forestier hastalığı, kemik bozukluğu

### Summary

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) is also known as Forestier disease and is a systemic non-inflammatory disorder seen more commonly in males and elderly. It is characterized by calcification of the anterior longitudinal ligament of the vertebral column and various extraspinal ligaments. It is usually asymptomatic while the most common symptoms are spinal pain, limited range of spinal motion and dysphagia due to esophagus compression. The etiopathogenesis is not clear. It is commonly seen together with diabetes mellitus, obesity, hyperinsulinemia, hypertension and lipid and purine metabolism disorders, indicating an association with metabolic disorders. Recent studies have emphasized that the pathological calcification of the anterior longitudinal ligament plays a role in the pathophysiology. The aim of this study was to summarize new pathogenetic, clinical and therapeutic insights of this disease, based on published literature.

**Keywords:** Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, Forestier's disease, bone disorder

### Giriş

Forestier hastalığı ilk kez Forestier ve Rotes-Queral (1) tarafından 1950 yılında "senile ankylosing vertebral hyperostosis" olarak tanımlanmıştır. 1976'da Resnick ve Niwayama (2) ise günümüzde daha sık kullanılan "diffuse idiopathic skeletal hyperostosis" (DISH) terimini kullanmış ve tanı kriterlerini yayınlamıştır. DISH, erkeklerde ve yaşlı popülasyonda daha sık görülen, entezis ve eklem kapsülü gibi yumuşak dokularda ossifikasyon ve kalsifikasyon ile karakterize, enflamatuvar olmayan, sistemik bir hastalıktır. Ossifikasyon tüm vücutta gelişebilmekle birlikte en iyi omurgada görüntülenmiştir (3,4). Prevalansı, 40 yaş üzerindeki erkeklerde %3,8, kadınlarda ise %2,6 iken, bu prevalans 65 yaşın üzerinde erkeklerde %10, kadınlarda %8 olarak rapor edilmiştir (5). Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, tip 2 diyabetes mellitus, obezite, hiperinsülinemi,

hipertansiyon, lipid ve pürin metabolizması bozuklukları ve yüksek A vitamini seviyeleri ile DISH arasında ilişki saptanması, metabolik durumların rol oynadığını düşündürmüştür (6-10). DISH, ligament, tendon ve fasyada ossifikasyon ve kalsifikasyonla karakterizedir. En çok omurga tutulumu olmakla birlikte; pelvis, patella, kalkaneus ve olekranon etkilenen diğer lokalizasyonlardır (10). En sık torasik omurganın orta ve alt segmentlerinde tutulum olur ve yeni kemik oluşumu genellikle anterior longitudinal ligamentte izlenmektedir. Omurganın ön ve sağ lateral kesimlerindeki ossifikasyonlar tipiktir. Sol tarafın korunmasının nedeni aortanın basınç etkisine bağlı yeni kemik oluşumunun engellenmesi olarak düşünülmektedir (11). Torakal vertebralarda immobil olduklarından yeni kemik oluşumu bir vertebradan diğerine kesintiye uğramadan akar tarzda devam eder. Mobil olan servikal ve lomber bölgelerde ise torakal bölgeye göre daha horizontale uzanan kemik köprüler

görülmektedir (Resim 1) (12). DISH'ye bağlı gelişen osteofitler sıklıkla vertebraların ön yüzlerinde görülmekle birlikte, daha nadir olarak vertebra arkasında spinal kanala doğru büyüyen osteofitlere de rastlanmaktadır (13).

Ekstraspsinal tutulum olarak ise; iliak kanat ve tüberositas iskiümde osteofitler, sakrotuberoz ve iliolumbar ligamentlerde kalsifikasyon, glenoid, distal klavikula ve olekranon çevresinde hiperostozis, ellerde tübüler kemiklerde kalınlaşma ve özellikle kalça ekleminde periartiküler osteofitler izlenir (14).

## Etyopatogenez

DISH'de oluşan ossifikasyonların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; metabolik, çevresel, genetik ve endokrinolojik olmak üzere birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir.

Klinik çalışmalarda DISH'si olan hastalarda hiperinsülinemi saptanmıştır. Bu durum obezite ve diyabet varlığında DISH prevalansının yüksek olmasını açıklamaktadır. Hiperinsülineminin, aynı zamanda gut ve hiperürisemisi olan hastalarda da yaygın olması, vertebral hiperostozis gelişimi ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (8). Aynı zamanda, DISH olan hastalarda yüksek insülin seviyesi ile birlikte büyüme hormonu seviyesinin de yüksek olduğu saptanmıştır (15). Büyüme faktörünün osteoblast ve kondroblastlarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinin lokal üretimini indüklediği, insülin benzeri büyüme faktörü-1'in ise osteoblastlardaki tip 2 kollajeni ve alkalin fosfataz aktivitesini stimüle ettiği ileri sürülmüştür (16). Ossifikasyon süreci, anterior longitudinal ligamentin en iç katında, vertebra korpusuna



**Resim 1.** Lateral lomber direkt grafide T12-L1, L1-2, L2-3, L4-5 düzeylerinde vertebra korpus anteriorlarında köprüleşen osteofitler

bağlanma yerinde başlamaktadır. Yeni kemik oluşumunun, kemik ile ligament bağlanma bölgesindeki osteoblast hücrelerindeki anormal aktiviteye bağlı olduğuna inanılmaktadır. Ossifikasyonun belirli bölgelerde oluşmasının nedeninin ise hipervaskülerite olabileceği ileri sürülmüştür. Patoloji çalışmalarında ossifiye ligamentlerin olduğu vertebralarda hipervasküleriteyi destekler şekilde besleyici foraminaların sayısının ve genişliğinin arttığı gösterilmiş ve vertebral kan akımının DISH gelişimi, ilerlemesi veya lokalizasyonunda predispozan faktör olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür (17).

Yapılan bir çalışmada, kemik oluşumunda inhibitör görevi gören Dickkopf-1'in serumdaki seviyesinin, DISH'si olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu saptanmıştır. Bu azalmanın hastalığın spinal tutulumunun ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve yaş, cinsiyet, hastalık süresi, C-reaktif protein, kemik döngüsü belirteçleri ve Vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (18).

Ayrıca bazı çalışmalarda DISH hastalarında histolojik olarak ossifikasyon dokusunda enflamatuvar reaksiyonun gösterilmesi, spesifik olmayan enflamasyonun da etiolojide rolü olabileceğini düşündürmüştür (19).

## Klinik

Çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte, en sık görülen belirtiler; omurgada ağrı ve hareket kısıtlılığı, spinal kırık riskinde artış, özefagus kompresyonuna bağlı disfaji ve değişik derecelerde havayolu obstrüksiyonudur (10,20-22). Bu belirtiler patolojik ossifikasyonun lokalizasyonu ile ilişkilidir. Servikal tutulumda disfaji prevalansı %28 olarak bildirilmiştir. Disfaji gelişmesinde, büyük osteofitlerin özefagusa direkt mekanik basısı yanında, osteofitlerin yapmış olduğu kronik irritasyona bağlı ödemle birlikte, peri-özefageal enflamasyon ve kronik irritasyona bağlı krikofarengal spazm da önemli rol oynamaktadır (23,24). Disfaji katı gıdalarda daha belirgindir ve genellikle yabancı cisim hissi veya odinofaji eşlik etmektedir. Ciddi durumlarda özefagusun komplet obstrüksiyonuna neden olabilir (25).

Servikal tutulumda görülebilecek diğer bulgular; uyku apnesi, aspirasyon pnomonisi, Torasik çıkış sendromu ve myelopatidir (26). Üst servikal segmentlerde, özellikle C3-C4 seviyelerinde tutulum olduğunda larinks etkilenebilir ve ses kısıklığı ve stridor gelişebilir (25). Daha nadir olarak anterior servikal osteofitlerin neden olduğu subglottik stenoz, hava yolunda daralma ve buna bağlı olarak zor entübasyon kliniği de literatürde bildirilmiştir (27).

DISH daha çok üst servikal bölgede spinal kord kompresyonu oluşturabilir. Spinal kord kompresyonunun nedenleri arasında; omurga esnekliğinde azalma ve spinal kanalın ossifikasyona sekonder daralmasının yanı sıra, üst servikal omurga tutulumuna bağlı atlantoaksiyel pseudoartroz ve sublüksasyon, dens hipertrofisi nedeni ile baziller baskı ve odontoid kırığı sayılmaktadır (23,28). Daha nadir olarak posterior longitudinal ligament ossifikasyonu veya ligamentum flavum ossifikasyonuna bağlı

servikal, torakal ve lomber bölgede kord basısı gelişebilmektedir. Kronik bası olması zamanla spinal kordda enfarkt gelişimi, iskemik nekroz, nöronal kayıp ve gri cevherde kromatoliz gelişmesi gibi destrüktif değişiklikler meydana getirebilir. Bu durum, hastalarda dengesiz yürüme, merdiven inip çıkmada zorluk ve nörojenik klodikasyon gibi şikayetlere neden olur. Son safhada ise mesane ve barsak tutulumu görülebilir (14).

DISH'nin omurga dışında periferik tutulumunun da olabileceğini vurgulamak önemlidir. El, pelvis, diz, dirsek gibi eklemlerde periartiküler hiperosteozis gelişebilir. Bu tutulumlar osteoartrit ve spondiloartrit karışabileceğinden ayırıcı tanı açısından önemlidir (4).

DISH'li hastalarda unutulmaması gereken bir diğer konu, bu hastalarda düşük enerjili travma ile servikal bölgede kırık gelişebileceğidir. Kırık genellikle ekstansiyon yaralanmaları ile oluşur. DISH olan bir hastada travma öyküsü veya boyun ağrısı olduğunda kırık açısından dikkatle değerlendirilmelidir (14).

## Tanı

Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur. DISH tanısı radyolojik olarak konulur. Tanı kriterleri ilk kez Forestier ve Rotes-Querol (1) tarafından ortaya konmuş, Resnick ve Niwayama (2) tarafından da modifiye edilmiştir. DISH tanısı için üç kriterin mevcut olması gerekmektedir. Bu kriterler; (a) birbirini takip eden en az dört vertebra korpusunun anterolateral yüzeyi boyunca devam eden ossifikasyon veya kalsifikasyonun olması; (b) intervertebral disk yüksekliklerinin göreceli olarak korunması ve vertebralarda marjinal skleroz, vakum fenomeni gibi dejeneratif disk hastalıkları kapsamındaki radyolojik değişikliklerin olmaması; (c) apofizyal eklem ankilozunun, sakroiliak eklem erozyonu, sklerozu veya füzyonunun, vertebral cisim marjinal sklerozunun olmamasıdır (2). Son iki kriter ankilozan spondilit veya dejeneratif spondiloz için ayırıcı tanıyı sağlamaktadır. DISH hastalarında "marjinal olmayan sindesmofitler" akıcı tarzda osteofit görünümüne neden olur (Resim 2). Bu osteofitler genellikle 1-2 mm kalınlığındadır ancak 20 mm'nin üzerinde kalınlığa ulaşabilir (15). DISH'de ossifiye ligament altındaki korteks sağlam kalır. Anterior longitudinal ligamentin korpusa yakın kısımlarında kalsifiye olmayan radyolüsent alanlar bulunur. Bu da servikal yan grafide ve tomografide izlenebilen, vertebra korpuslarının ön kısmından geçen hat ile anterior longitudinal ligamentin ossifiye olan ön kısmını oluşturan hat arasında ince transparan bir görünüme neden olur ve "anterior çift sınır işareti" olarak isimlendirilir (Resim 3) (10).

Bilgisayarlı tomografi, tanıda önemli bir görüntüleme yöntemidir ve DISH şekli ve boyutu ile birlikte özefagus ve diğer organlarla ilişkisini de göstermektedir (26).

Disfaji yakınması ile başvuran hastalarda baryumlu özefagus grafileri obstrüksiyonu belirlemede faydalıdır. Fleksibl veya video laringoskopik muayene ile larenks ve hipofarenks ayrıntılı bir şekilde incelenebilir (29). Yutma fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan dinamik video floroskopi, yutma patolojisi ile osteofit büyüklüğü arasındaki ilişkiyi

gösterebilmektedir. Osteofit büyüklüğü 10 mm'nin üzerinde olduğunda genellikle aspirasyon gelişmektedir (25).

## Ayırıcı Tanı

DISH'nin ayırıcı tanısında dejeneratif spondiloz, seronegatif spondiloartropati, akromegali, hiperparatiroidizm, florozis ve okronozis gibi aksiyel iskelette aşırı kemik yapımına neden olan hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıklara özgü klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (10,20). Resnick ve ark. (30), DISH ile ankilozan spondilit ve dejeneratif osteoartrit ayırımı için radyolojik kriterler tanımlamıştır. Bu kriterler; en az arka arkaya iki vertebra korpusunda izlenen kemik



**Resim 2.** Anteroposterior lomber direkt grafide T12-L1, L1-L2, L2-3 düzeylerinde köprüleşen osteofitler ve ligament ossifikasyonu



**Resim 3.** Lateral servikal direkt grafide C2-C7 düzeyleri arasında anterior longitudinal ligament ossifikasyonu ve "çift anterior sınır işareti"

köprüleşme, vertebra korpus ön yüzü ile kemik proliferasyonu arasında radyolusen çizgi, büyük osteofitlerle birlikte servikal ve lomber vertebral kolon tutulumunda disk yüksekliğinin korunmasıdır (30).

Disfajinin ayırıcı tanısında ise boyun, mediasten veya spinal kord tümörleri, özefajit, özefageal striktür, Zenker divertikülü, nöromusküler bozukluklar ve krikofarengeal spazm akla gelmelidir. Dinamik video floroskopi ile yutmanın değerlendirilmesi yanı sıra, özefagusa ait patolojilerin tanınması amacıyla üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi ayırıcı tanıda yarar sağlar (29).

## Tedavi

DISH genellikle asemptomatik seyrettiğinden tanı çoğu kez tesadüfen çekilen grafilerle konulur. Klinik bulgular geliştiğinde ise kliniğe göre tedavi önerilmekle birlikte, literatürde tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendiren metodolojisi iyi düzenlenmiş sistematik çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastada ağrı kliniği ön planda ise öncelikli olarak, fizik tedavi modaliteleri, steroid olmayan anti-enflamatuvar ve myorelaksan ilaçlar gibi çeşitli konservatif tedavi yöntemleri önerilmektedir. Ayrıca DISH'nin metabolik hastalıklarla olan ilişkisi nedeniyle bu hastalıklar açısından hasta incelenmeli ve obezite ve hiperlipidemideki durumlar önlenmelidir (31).

DISH hastalarının rehabilitasyonunda amaç, postürün ve eklem hareket açıklığının korunmasıdır. Hastalara fleksibilite ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmeye yönelik egzersizler verilmelidir (9). Egzersize toleransı artırmak için yüzeyel ve derin ısıtıcılar kullanılabilir. Hastalara doğru postür alışkanlığı kazandırılmalı ve eklem hareket açıklığı, germe, güçlendirme, postür, denge koordinasyon ve ambulasyona yönelik egzersizlerden oluşan rehabilitasyon programı hastanın spesifik ihtiyaçlarına göre modifiye edilerek düzenlenmelidir.

Uygun postür ve egzersiz, omurga hareketliliğinin sürdürülmesinde, sırt ekstansörlerindeki kas gücünün artmasında çok önemlidir. Ayrıca zayıf olan abdominal kaslar da güçlendirilmeli ve akciğer kapasitesini arttırmak için aerobik egzersizler uygulanmalıdır. Al-Herz ve ark.'nın (32) yaptığı çalışmada DISH hastalarında egzersizin etkileri değerlendirilmiştir. Semptomatik olan 17 hastaya 24 hafta süre ile servikal, torasik ve lomber omurgaya yönelik fleksibilite, germe ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan günlük egzersiz programı uygulanmış ve çalışmayı 15 hasta tamamlamıştır. Ağrı, katılık, yorgunluk ve fiziksel ölçümlerin değerlendirildiği çalışmanın sonucunda fiziksel ölçümlerde küçük iyileşmeler saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme yalnızca lumbosakral fleksiyon açıklığını gösteren parametrelerde görülmüştür (32).

Troyanovich ve ark. (33) DISH olan hastalara kiropraktik manipülasyonla birlikte eklem hareket açıklığı, ekstansiyon ve ayakta lomber ekstansiyon traksiyon egzersizleri uygulamışlar, sonuç olarak fleksibilitede ve günlük yaşam aktivitelerinde gelişme olduğunu ve bu etkinin aktif rehabilitasyon programının bitiminden 19 ay sonra devam ettiğini belirtmişlerdir. Mears

(34) ise DISH ve bel ağrısı olan ileri yaştaki kadın hastalarda akupunktur tedavisinin faydalı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Literatürde egzersiz tedavisi ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur, bu konuda iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca literatürde bu hastalarda egzersiz nedeniyle gelişen komplikasyona rastlanmamıştır. Ancak DISH'de düşük enerjili travma ile spinal kırık gelişebilir. Kırıkların %70'inin düşük enerjili travmayla ve servikal omurgada geliştiği bildirilmiştir (35). Sıklıkla ekstansiyon yaralanmaları görülür ve nörolojik defisit gelişinceye kadar tanı konulamayabilir. Nadiren nörolojik defisit gelişme riski daha yüksek olan fleksiyon yaralanmaları da gelişebilir (14). Bu nedenle kişiye yönelik egzersiz programı oluşturulmalı ve özellikle omurga hareketleri kısıtlı olan hastalarda kırık riskinden kaçınılmalıdır.

Konservatif tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ve myelopati ve kırık gibi durumlar geliştiğinde ise cerrahi tedavi gündeme gelmektedir (16). Cerrahi tedavi uygulanacaksa anestezi uzmanı mutlaka DISH hastalığı ile ilişkili olarak hastanın entübasyonunda zorluk olabileceği konusunda uyarılmalıdır (14).

Servikal tutulumla ilişkili olarak, disfaji varlığında öncelikli diyet modifikasyonu ve anti-enflamatuvar tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavinin başarılı olmadığı durumlarda ve geniş servikal osteofitlerin varlığında cerrahi tedavi gerekmektedir (16,25).

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950;9:321-30.
2. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology* 1976;119:559-68.
3. Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, Kado DM, Barrett-Connor E, Marshall LM, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:131-8.
4. Nascimento FA, Gatto LA, Lages RO, Neto HM, Demartini Z, Koppe GL. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A review. *Surg Neurol Int* 2014;5(Suppl 3):122-5.
5. Fong SY, Wong HK. Thoracic myelopathy secondary to ligamentum flavum ossification. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:340-6.
6. Miyazawa N, Akiyama I. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis associated with risk factors for stroke: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:225-9.
7. Mader R, Lavi I. Diabetes mellitus and hypertension as risk factors for early diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:825-8.
8. Kiss C, Szilágyi M, Paksy A, Poór G. Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:27-30.
9. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:287-92.
10. Cammisa M, De Serio A, Guglielmi G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Eur J Radiol* 1998;27(Suppl 1):7-11.
11. Simpson JM, Booth RE. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis - Arthritis of the spine - Chapter 18: Rothman RH, Simeone FA: *The Spine*, WB Saunders Company, 1992:524-5.

12. Sympte H, Littlejohn G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology* 1997;8:101-6.
13. Sarı H, Sucuoğlu H, Örnek İN, Mısırlıoğlu TÖ, Uludağ M. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozlu (DISH) hastada posterior vertebral osteofit ve ligamentum flavum ossifikasyonuna bağlı üst torakal miyelopati gelişimi. *Turk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:342-3.
14. Hannallah D, White AP, Goldberg G, Albert TJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Operative Techniques in Orthopaedics* 2007;17:174-7.
15. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis-insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone. *J Rheumatol* 1994;21:1725-30.
16. Vetter U, Zapf J, Heit W, Helbing G, Heinze E, Froesch ER, et al. Human fetal and adult chondrocytes. Effects of insulinlike growth factors I and II, insulin and growth hormone on clonal growth. *J Clin Invest* 1986;77:1903-8.
17. el Miedany YM, Wassif G, el Baddini M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): is it of vascular aetiology? *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:193-200.
18. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, Forejtova S, Andres Cerezo L, Gatterova J, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:71-4.
19. Zhang C, Ruan D, He Q, Wen TY, Yang P. Progressive dysphagia and neck pain due to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine: a case report and literature review. *Clinical Interv Aqing* 2014;9:553-7.
20. Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: time for a change. *J Rheumatol* 2008; 35:377-9.
21. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: A systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009;18:145-56.
22. Kurtaran A, Özdemir S, Selçuk B, Yıldırım Ö, Değirmenci İ, Akyüz M. Servikal bölgedeki yaygın idiyopatik iskelet hiperostozuna bağlı gelişen santral kord sendromu. *Turk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:326-8.
23. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, Niwayama G, Utsinger PD, Shaul SR. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [anklosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum* 1978;7:153-87.
24. Carlson MJ, Stauffer RN, Payne WS. Ankylosing vertebral hyperostosis causing dysphagia. *Arch Surg* 1974;109:567-90.
25. Mader R. Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:130-5.
26. Srivastava S, Ciapryna N, Bovill I. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis as an overlooked cause of dysphagia: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:287.
27. Şerifoğlu L, Kaya M, Gergin YE, Karaarslan A, Demirel N. Servikal vertebranın difüz idiyopatik iskelet hiperostozu-Olgu sunumu. *J Kartal TR* doi: 10.5505/jkartaltr.2014.91259.
28. Guo Q, Ni B, Yang J, Zhu Z, Yang J. Simultaneous ossification of the posterior longitudinal ligament and ossification of the ligamentum flavum causing upper thoracic myelopathy in DISH: case report and literature review. *Eur Spine J* 2011;20(Suppl 2):195-201.
29. Çalışkan A, Gökçe Kutsal Y. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu hastalığına bağlı disfaji. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2014;48:51-4.
30. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, Niwayama G, Utsinger PD, Shaul SR. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [anklosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum* 1978;7:153-87.
31. Erden A, Kalyoncu U. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2014;7:5-10.
32. Al-Herz A, Snip JP, Clark B, Esdaile JM. Exercise therapy for patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol* 2008;27:207-10.
33. Troyanovich SJ, Buettner M. A structural chiropractic approach to the management of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Manipulative Physiol Ther* 2003;26:202-6.
34. Mears T. Acupuncture for back pain in a patient with Forestier's disease (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis/DISH). *Acupunct Med* 2002;20:102-4.
35. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009;18:145-56.