

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
Şef V. Dr. Sacide ATALAY**

**POSTMENAPOZAL KADINLARDA
SERUM TOTAL OSTEOKALSİN VE GAMMA KARBOKSİ GLUTAMAT
KALINTISI TAŞIMAYAN OSTEOKALSİN ORANI
İLE
KEMİK MİNERAL DANCİTESİ ÖLÇÜMÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdullah ELÇİ

İstanbul – 2004

| | |
|---|----|
| ÖNSÖZ | 2 |
| KISALTMALAR | 3 |
| TABLolar ve GRAFİKLER..... | 4 |
| 1.GİRİŞ | 5 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 7 |
| 2.1.Kemik Dokusu ve Metabolizması | 7 |
| 2.1.1.Kemik Dokusunun Hücreleri..... | 9 |
| 2.1.2. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi..... | 11 |
| 2.2. Osteoporoz Tanımı | 12 |
| 2.2.1. Osteoporoz Sınıflandırılması..... | 13 |
| 2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi..... | 16 |
| 2.2.3. Osteoporoz Patogenezi..... | 20 |
| 2.2.4. Osteoporozda Klinik..... | 22 |
| 2.2.5. OP’de Görüntüleme Yöntemleri..... | 23 |
| 2.2.6. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri..... | 28 |
| 3. MATERYAL ve METOD | 36 |
| | 38 |
| 4. BULGULAR | 38 |
| 5.TARTIŞMA VE SONUÇ | 49 |
| 6. ÖZET | 53 |
| 7. SUMMARY | 54 |
| 8. KAYNAKLAR | 55 |

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki açıdan gelişmemde büyük desteğini gördüğüm, tezimin hazırlanması aşamasında her türlü bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Şef Vekilimiz Dr. Sacide ATALAY’a saygıyla ve minnetle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde katkılarından dolayı Başasistanlarımız, Uz. Dr. Didem ÖZKAZANÇ, Uz. Dr. Saadet KURÇENLİ ve Uz. Dr .M. Murat YEKREK’e özellikle teşekkür ederim.

Tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğinden Uz. Dr. Can Bora ÖNDER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımda yardımlarından dolayı Uz. Dr. Haluk ÖZKAZANÇ, Uz. Dr. Hilal SEKBAN, Uz. Hülya GÜNDÜZ, Uz. Dr. Fatma KUMBASAR, Uz. Dr. Nurcan ÖZYÜREK, Uz. Dr. Yavuz GÜLEN'e ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, Dr. Asuman GEDİKBAŐI, Dr. Reyhan TOPSAKAL, Dr. Reyhan BAŐAK ve Dr. Bülent SAKA, Dr. Ralfi SİNGER, Dr. Bülent TURHAN, Dr. Kianoush YURTTAGÜL, As. Dilara KAHRAMAN ve As. Düzgün KILIÇ'a ve laboratuvarıda beraber çalıştığım bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

En büyük desteğim aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

| | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| OP: | Osteoporoz |
| BMD: | Kemik mineral yoğunluğu |
| TBMD: | Total BMD değerleri |
| WBMD: | Wards bölgesi BMD değerleri |
| LBMD | Lomber 1-4 bölgesinin BMD değerleri |
| PTH: | Parathormon |
| BMC: | Kemik mineral içeriği |
| IL-1: | İnterlökkin 1 |
| DKK: | Doruk kemik kütlesi |
| DEXA: | Dual energy X-Ray absorbsiyometre |
| PG E₂: | Prostaglandin E ₂ |

| | |
|---------------|--|
| DPA: | Dual foton absorpsiyometre |
| pQCT: | Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi |
| CTX: | C-telopeptid |
| NTX: | N-telopeptid |
| OC: | Osteokalsin |
| ucOC | Gamma karboksil glutamat kalıntısı taşımayan osteokalsin |
| TRAP: | Plazma tartarat rezistan asit fosfataz |
| PYD: | Piridinolin |
| DPD: | Deoksipiridinolin |
| SD: | Standart dağılım |
| HPLC: | Yüksek performanslı likit kromatografisi |
| ELISA: | Enzim linked immunoabsorbant assay |
| TALP: | Total alkalen fosfataz |
| KALP: | Kemiğe spesifik alkalen fosfataz |
| PICP: | Prokollajen karboksiterminal propeptid |
| PINP: | Prokollajen aminoterminal propeptid |
| HRT: | Hormon replasman tedavisi |
| GH: | Galaktozil hidroksilizin |
| GHH: | Glukozil-galaktozil hidroksilizin |

TABLolar ve GRAFİKLER

TABLolar

Tablo 4. 1: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; t.BMD-WBMD-LBMD korelasyonları

Tablo 4. 2: 5 yıl ve sonrası grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

Tablo 4. 3: 25-35 yaş grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

Tablo 4. 4: 35-45 yaş grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

Tablo 4. 5: Gruplara göre karşılaştırmalar

GRAFİKLER

- Şekil 4. 1: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; TBMD ile P korelasyonu
Şekil 4. 2: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; WBMD ile P korelasyonu
Şekil 4. 3: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; LBMD ile ALP korelasyonu
Şekil 4. 4: 5 yıl ve sonrasında grubunda; TBMD ile OC korelasyonu
Şekil 4. 5: 5 yıl ve sonrasında grubunda; LBMD ile OC korelasyonu
Şekil 4. 6: 25-35 yaş grubunda; LBMD ile OC korelasyonu
Şekil 4. 7: Gruplara göre OC dağılımı
Şekil 4. 8: Gruplara göre ucOC dağılımı
Şekil 4. 9: Gruplara göre ALP dağılımı
Şekil 4. 10: Gruplara göre CRP dağılımı
Şekil 4.11: Gruplara göre TBMD dağılımı
Şekil 4. 12: Gruplara göre WBMD dağılımı
Şekil 4. 13: Gruplara göre LBMD dağılımı
Şekil 4. 14: Gruplara göre sedim dağılımı

1.GİRİŞ

Osteoporoz (OP), en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Bugün kabul gören tanımı ile OP, düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kemik kırılabilirliği, düşük kemik kütlesi ve kırık riskini ifade etmekte olup, OP'nin klinik sonuçları içinde en önemlisidir(1).

OP, ölüm yaşının yükselmesi ile birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. OP'nin en önemli sonucu kırık oluşumu olup, bunlardan en önemlisi kalça kırıklarıdır. Dünyada 200 milyonu aşkın kadında OP vardır(2). A.B.D.'de 24 milyon OP'li hasta vardır ve bunların yaklaşık 20 milyonu 45 yaşın üzeri kadınlardır. Yine A.B.D.'de OP nedeniyle her yıl ~1,5 milyon kırık vakası görülmektedir. Bunların 700.000'i omurgada, 300.000'i kalçada ve 250.000'i de el bilek kemiklerinde görülmektedir (3). Hastalık, ekonomik zararının yanında yaşamı tehdit edici de olabilmektedir. Bazı durumlarda sadece kırık oluştuğunda veya ciddi bir sağlık problemi ortaya çıktığında, OP ancak farkedilebilmektedir.

Kemik dokunun canlılığını sağlayan, "turnover" adı verilen ve birbirini takip eden; formasyon, rezorbsiyon ve mineralizasyon süreçleridir (4). Bunun sonucunda kemikte yeniden yapılanma (remodelling) oluşur. OP yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorbsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar. Menopozda hızlı kemik kaybının asıl nedeni östrojen eksikliğidir. Over fonksiyonlarının durmasından sonraki ilk yıllarda başlayan kemik rezorbsiyonu ile formasyonu arasındaki dengesizlik, kemik yıkılışında belirli bir artıştan; özellikle postmenopozal kemik kaybından sorumludur (5,6). Bunun yanında 40-50'li yaşlarla beraber her iki cinsde de kademeli bir kemik kaybının yaşla bağlantılı bir süreç olarak başladığı ve hayatın 8-9. dekadlarına kadar devam ettiği görülür (7,8,9). Bu kemik döngüsünün değerlendirilmesi için bir takım biyokimyasal belirteçler kullanılmıştır. Kemik döngüsündeki bozuklukları tespit etmek için kemik kaynaklı belirteçlerin serum veya idrardaki miktar tayini çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir. Günümüzde kullanılan belirteçlerin hiçbiri OP tanısı için yeterli değildir. Ancak gelecekteki kemik kaybını değerlendirmede ve öngörmeye yararlı olabilmektedirler.

OP'de kemik kütlesi veya miktarında azalma olur, ancak kalan dokunun içeriği normaldir. Kemik kırılabilirliğinin en önemli göstergesi kemik mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density- BMD) olduğu için, kemik mineral ölçümleri kırık riskini belirlemede en önemli araçtır (10,11,12).

Bu çalışmanın amacı, gamma karboksi glutamil kalıntısı taşımayan osteokalsinin total osteokalsine oranı ve tek tek düzeyleriyle, osteoporoz tanı ve takip belirteci olarak kullanılan BMD ve diğer kemik turnover belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kemik Dokusu ve Metabolizması

Kemikler, hareket sistemine bir dayanıklılık kazandırdığı gibi, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum ve diğer iyonlar için bir depo görevi görürler. Erişkinde iki türlü kemik dokusu vardır: Kortikal ve trabeküler kemik. Uzun kemiklerde kortikal kemiğin iki yüzeyi vardır. Kortikal kemiğin dış yüzeyini çevreleyen tabakaya periosteum, iç yüzünü çevreleyen tabakaya endosteum adı verilir. Endosteumun altında, trabeküler kemik ve kemik iliğinin bulunduğu süngerimsi kemik tabakası vardır. Tüm

kemik kitlesinin %80'ini kortikal kemik oluşturmasına rağmen, mineral metabolizması bakımından aktif olan kısım trabeküler kemiktir. Çünkü süngerimsi kemiğin yüzeyi, kortikal kemikten 10 kat daha geniştir. Süngerimsi kemik içindeki trabeküller, horizontal ve vertikal düzlemde birbiriyle bağlanmışlardır. Vertikal trabeküller, horizontal trabeküllerle desteklendiğinde, 4 kat daha fazla yük taşıyabilir. Bundan da anlaşılacağı gibi, kortikal kemiğin dayanıklılığı ve esnekliği, trabeküler kemik ağının bütünlüğüne ve ara bağlantılarının sağlamlığına dayanır.

Embriyoda ve büyümekte olan bir çocukta kemik oluşum, yeniden yapılanma (remodelling) denilen süreç esnasında, daha önce kalsifiye olan kıkırdağın kemikleşmesi (enkondral kemikleşme) veya doğrudan doğruya kemikleşme (intramembranöz kemikleşme) ile meydana gelir. Hem çocukda, hem de erişkinde, yeni oluşan kemikte hücrelerin matrikse oranı fazladır ve kollajen lif kümeleri kalın, düzensiz ve aç gibidir. Erişkinde bulunan daha olgun kemikte ise kollajen lifleri daha düzenli, birbirine paralel, konsantrik plakalar halinde (lamellar kemik) organize olmuştur. Uzun kemiklerde lamellar kemik, damarlar etrafında konsantrik diziliş göstererek Havers sistemini oluşturur. Uzun kemiklerin büyümesi, kıkırdak hücrelerinin proliferasyonu ve epifiz plaklarında endokondral kemikleşme ile mümkün olur. Kemiğin kalınlığının artması ve genişlemesi ise periost üzerinde yeni kemik yapımı, endosteal yüzeyde kemik rezorbsiyonu ve formasyonun yıkımdan daha fazla olması ile gerçekleşir. Erişkinde epifizler kapandıktan sonra endokondral kemikleşme durur.

Lineer büyümenin durmasının ardından kemik, birbirini takip eden rezorbsiyon ve yeniden oluşum döngülerinden oluşan süregen bir yeniden yapılanma (remodelling) safhasına girer. Mikrokırıkların tamirinde ve stres karşısında kemiğin genel yapısının korunmasında bu süregen dönüşümün kritik bir rolü vardır. Dahası, kemik majör bir kalsiyum deposudur ve patolojik durumlarda kemik kütlesi vücudun intraselüler ve ekstraselüler kalsiyum ihtiyaçlarını karşılamak için kullanılabilir. Hücresele seviyede, kemik rezorbsiyonundan sorumlu osteoklastlar ile, bunların oluşturdukları lakunaları yeni kemik dokusuyla dolduran osteoblastlardan oluşan, yaklaşık bir milyon civarında "temel metabolik birikim" vardır (13).

Kemik remodellingi 120 günlük siklulardan oluşur. İlk 20 günde osteoklastik rezorbsiyon, kalan 100 günde ise osteoblastik kemik formasyonu gerçekleşir(14). OP,

remodelling sikluslarının sayısının artması ve/veya her remodelling siklusunun kemik kaybı ile sonuçlanması ile ortaya çıkar(15).

İnsan vücudundaki kemik kütleinin % 80'ini oluşturan ve dış destek yapısı olarak görev alan kortikal kemik, ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur ve maksimum yoğunluğuna 30-40 yaş arasında ulaşır. Kalan % 20'yi oluşturan süngersi yapıli trabeküler kemik ise iç destek yapısıdır. Kalça, omurga ve femurda yer alır (14). Vücuttaki kütleli yüzdesi daha düşük olmasına rağmen, trabeküler kemiğin yüzey alanı kortikal kemikten çok daha fazladır ve metabolik olarak daha aktiftir. Bu yüzden, osteoblastik aktivitenin osteoklastik aktiviteyi dengeleyemediği durumlarda trabeküler kemik kütleli ve yapısal açıdan kortikal kemiğe nazaran daha ciddi şekilde etkilenir. Menopozdan hemen sonra, kemik kaybının hız kazandığı dönemde trabeküler kemik kaybı üçe katlanırken, kortikal kemik kaybı daha yavaş ilerler. Bu nedenle, OP'ye bağı kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu bölgelerde (örn. omurga ve el bileği) meydana gelir ve BMD ölçümleri bu kritik anatomik bölgeler üzerinde odaklanır (13).

2.1.1.Kemik Dokusunun Hücreleri

Osteoblastlar: Kemik yapısının organik bölümünü sentezleyen, inorganik kısmının oluşumuna aracılık eden ve yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Bunlar, kemik yüzeyinde, adeta basit bir epitel örtüsü meydana getirerek yanyana tek sıralı diziler yaparlar. Kemiğin inaktif yüzeyleri (endosteal yüz), gevşek düzenlenmiş bir grup örtü hücresi (bone lining cells) ile kaplanmıştır. Bu hücreler, dinlenme halindeki ya da inaktif osteoblastlar olarak tanımlanmalarına karşın, uyarılmaları halinde kemik çatıyı oluşturabilirler. Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklıdır. Bunlar, kırık iyileşmesi sırasında, osteojenik potansiyel taşıyan bağ dokusu hücrelerinden (periosteumun kambiyum tabakasındaki fibroblastlar) de farklılaşmış olabilirler (16) .

Osteoblastlar, matriks sentezi süresince protein sentezleyen hücrelere özgü ince yapı özellikleri gösterirler. Matriks bileşenlerinin salgılanması hücrenin olgun kemik ile temas eden yüzeyinde gerçekleşir. Salgılanan bu ön matriks henüz kalsifiye olmamıştır ve osteoid olarak adlandırılır. Osteoid daha sonra, henüz çok iyi bilinmeyen bir mekanizmayla kalsifiye olur. Osteoblastlar, hormon ve sitokinlere bağı fenotipik değişikliklere gelişimlerinin farklı aşamalarında farklı seçicilik ve duyarlılık gösterirler.

Osteoblastlar, komşuluklarındaki diğer osteoblastlarla sitoplazma uzantıları aracılığıyla ilişkidirler. Osteoblastın çevresi yeni sentezlediği kemik çatı ile tümüyle çevrildiğinde bu hücre lakünasının içindeki daimi yerini alır ve artık osteosit olarak adlandırılır. Olgun kemik hücreleri olarak tanımlanan ve lakünalarında tek olarak bulunan osteositler çoğalmazlar. (17)

Osteositlerin osteoblastlara özgü organeller olan endoplazmik retikulum ve golgi bileşiği içerikleri daha az, çekirdek kromatinleri ise osteoblastlarınkine göre daha yoğundur. Bunlar, kemik matriksinin devamlılığından sorumlu hücrelerdir ve osteoklastların yürüttüğü matriks yıkımı ile kontrollü hücre ölümüne (apoptozis) giderler (18) .

Osteoklastlar: 150 µm'den daha büyük çapa ve 50'ye yakın çekirdeğe sahip hücrelerdir. Bu hücreler polarite gösterirler. Çekirdeklerin yerleştiği serbest kenarların yüzeyi düz iken, kemiğe komşu yüz, fırçamsı kenarlarını oluşturur. Kemikle osteoklastın fırçamsı kenarı arasındaki subosteoklastik kompartmanı birbirine bağlayan bu bölge, yapışma bölgesi ya da saydam bölge olarak isimlendirilmektedir. Osteoklastlar, kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) reseptörleri içerirler.

Osteoklastların kökeni hakkında yapılan pekçok çalışma sonucunda bunların diğer kemik hücreleri gibi mezenşimal hücrelerden değil, bir tür kan yapıcı kök hücreden türedikleri fikri oluşmuştur. Osteoklastların, tek çekirdekli öncül hücrelerin çekirdeklerinin bölünmesi ile ortaya çıktıkları düşünülmüş, ancak daha sonra osteoklast çekirdeklerinin bölünmedikleri, aksine birbirleriyle birleştikleri ve öncüllerinin muhtemelen kemik iliğinde olduğu, işaretleme yöntemleri ile ortaya konmuştur (19) .

Kemik yıkımını sağlayan kendilerine özgü niteliğe sahip osteoklastların yüzeyleri, işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi, eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. **Fırçamsı kenar** bölgesi kendi başına kemik yıkımı işlemini gerçekleştirmektedir. Fırçamsı kenara komşu alanda bulunan kemiğin organik ve inorganik bileşenlerini yıkan elemanların aktivasyonu, hücre dışı alanın asitleşmesine bağlıdır. Bu asitleştirme mekanizması bir Na^+-K^+ ATPaz proton pompası ile sağlanmaktadır. (20) . Osteoklastların ürettiği pek çok çeşit katepsin, TRAP ve diğer eritici enzimler, kollajeni düşük PH'da yıkabilmektedirler. Serbest oksijen radikallerinin osteoklastlarca üretildikleri ve fırçamsı kenarda yoğunlaşabilecekleri ile ilgili veriler mevcuttur (31). Dokuyu süperoksit

anyonlarından temizleyen süperoksit dismutaz, kemik yıkımını durdurabilir; bu enzimin varlığı, osteoklastlarda tanımlanmıştır (22).

Kemik yıkımı, fırçamsı kenarının, kemik yüzeyine bağlanma gücü ile orantılıdır. Yapışma bölgesi karmaşık bir adhezyon sistemi içermektedir. Osteoklastlar üzerinde hem minarelize kollajen hem de adhezyon reseptörlerine bağlanan kemik proteinleri bulunmaktadır. Osteoklastlar, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasından sorumlu belli başlı hücrelerdir. Kalsiyumun kemikten kana verilmesinde osteoblastlar ve osteositlerin doğrudan işlev gördüğüne ait düşünceler olmasına karşın, bu konuda kesin deneysel veriler bulunmamaktadır. Yine de serum kalsiyumunu in vivo arttırdığı bilinen ajanların hemen hepsi osteoklastların işlevini artırmakta, serum kalsiyumunu azaltan hormon ve ilaçlar ise osteoklastların işlevini baskılamaktadır.

Osteoklastlar, kemiğin fizyolojik yapılanmasının yanında yeniden yapılanmasında da kritik işleve sahiptirler. Örneğin osteoklastlar erişkinde uzun kemiklerin tübüler kısımlarının periosteal yüzlerinde nadiren görülürlerken, çocukta uzun kemiklerin uzunlamasına büyümesi sürecinde metafizlerin kapanmasını düzenlerler (23).

Osteoklastların yol açtığı kemik yıkımı, metabolik kemik hastalıklarının patogeneğinde özellikle önem taşımaktadır. OP'de, osteoklastlara bağlı kemik yıkımı yalnızca kemik kütleindeki kayıptan sorumlu olmakla kalmayıp, perforasyonlara yol açarak trabeküllerin devamlılığını bozmakta, böylece kemikteki esnekliği azalmakta ve korteksin porozitesini arttırmaktadır. (23)

2.1.2. Kemik Yapım ve Yıkımının Düzenlenmesi

Düzenleyici faktörlerin çoğu primer etkilerini osteoblast serisi hücreler üzerinden gösterirler (18). Son görüşlere göre parathormon (PTH), 1-25 dihidroksi Vitamin D₃, interlökin 1 (IL-1), prostaglandin E₂ (PGE₂) diğer kemik yıkımı uyarıcıları, hem cAMP bağımlı hem de bağımlı olmayan mekanizmalarla etki göstermektedirler (24). cAMP bağımlı olmayan mekanizmalara örnek olarak fosfatidil inositol yolu aktif olabilmekte ya da doğrudan kalsiyum kanallarının geçirgenliği artabilmektedir. Osteoblastlarda etkinin başlangıç basamağında yukarıdaki mekanizmalardan açıkça söz edilebilirken, osteoklastların uyarılmasındaki yerleri açık değildir. Bazı durumlarda kemik yıkımı, osteoblastlar yerine kemik iliğindeki stroma hücrelerince de başlatılabilir (24).

Kemik yıkımının son basamağı, yeni osteoklastların toplanmalarıdır. Kemik yıkımındaki artış fizyolojik ya da patolojik koşullarda olsun, kemik yüzeyinde tamamen

farklılaşmış osteoklastları uyarmaktan çok, yeni osteoklastların toplanmalarının artması ile seyreder. Oysa ki kemik yapımında yeterince öncül hücre varsa, osteoblastlarda hücre replikasyonu olması gerekmemektedir (25).

Tam olarak gelişip farklılaşmış osteoklastların işlevlerinin düzenlenmesi daha sınırlı olarak gerçekleşmektedir; kalsitonin ve yüksek konsantrasyondaki prostaglandinler muhtemelen cAMP yapımını arttırmak suretiyle, olgun osteoklast işlevini iki aşamalı olarak önce uzun bir süre uyarıp, sonra azaltırlar. Osteoklastlarda, cAMP'yi arttıran diğer ajanlar da aynı etkiyi taklit ederler (26).

Kemiğin yeniden yapılanma sürecinde, osteoklastların işlevlerini başlatan ve sonlandıran faktörler tam olarak bilinmemektedir. Osteoklastların işlevlerini düzenleyen yerel faktörler kemikte çok kısa sürelerle çok küçük miktarlarda bulunmaktadır ve bunların kanda düzeyleri ölçülememektedir. Yeni geliştirilen hücre kültürü yöntemlerine rağmen, osteoklastların uyarılmaları, üretilmeleri ve kemiğin mineral ve matriks bileşenlerini ortadan kaldırmalarını basamak basamak yansıtan ideal in vitro modeller bulunmamaktadır. Osteoklastlara bağlı kemik yıkımı, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasında da önem taşımaktadır. Bu nedenle düzeylerinin dengede tutulması çok büyük önem taşımaktadır (27).

2.2. Osteoporoz Tanımı

En son yapılan tanımlama ya göre OP, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (Consensus Development Conference) (1,7,28,29). OP mineralize ve nonmineralize kemik oranında belirgin değişiklik olmaksızın kemik kütlesinin azalmasıyla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (30,31).

Kırık olması tanı için daha güvenilir olmasına karşın, ancak kırık tanı için kriter alındığına, tanı için geç kalınmaktadır. Koruyucu tedavinin de planlanması için BMD, OP tanısı için kullanılmaktadır. 1996'da Amsterdam Dünya OP Kongresinde Dual Energy X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir(31,32). Buna göre:

Normal: Genç erişkine göre BMD veya kemik mineral içeriğinin (BMC) 1 standart sapmanın (SD) altında olması.

Osteopeni (Düşük kemik kütlesi): BMD'nin genç erişkine göre -1,0 ile -2,5 SD arasında olması olması.

OP: BMD'nin genç erişkine göre -2,5 SD'den fazla olması.

Yerleşmiş OP: BMD'nin genç erişkine göre -2,5 SD'den fazla olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması.

2.2.1. Osteoporoz Sınıflandırılması

OP'nin değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır:

Yaşa göre : Juvenil, erişkin, senil

Lokalizasyona Göre : Genel, bölgesel

Tutulan Kemik Dokuya Göre : Trabeküler, kortikal

Etyolojiye Göre: Primer, sekonder

Histolojik Görünüme Göre: Hızlı kemik yapım- yıkım döngülü, yavaş döngülü

En sık ve geçerli olan sınıflama ise, etyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflanmadır (1,2).

Riggs ve Melton, Tip I ve Tip II OP tanımlarını gündeme getirmiştir. Tip I OP, 65 yaş altında oluşur. El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Tip II OP, 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Tip I (postmenopozal) ve Tip II (senil) OP'nin farklı klinik görünümüleri ve etyopatogenezleri vardır:

TIP I Postmenopozal OP: 50-75 yaş arası kadınlarda ortaya çıkar. Menopoz sonrası östrojen eksikliği sonucu oluşur, kemik kaybı hızlanır, PTH sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. PTH salınımının sekonder supresyonu 1,25(OH)₂D vitamini sentezinde azalma ve kalsiyum absorpsiyonunda bozukluk ile sonuçlanır; bu da kemik kaybını hızlandırır.

Tip I OP'de trabeküler kemik kaybı normale göre 3 kat artmış, kortikal kemik kaybı ise hafif yükselmiştir. Vertebra (genellikle crush-çökme) ve distal radius kırıkları en belirgin klinik bulgudur (4,7,33,34). İliak krest biopsileri kemik turnoverının, vakaların % 30'unda düşük, % 45'inde normal, % 25'inde hızlı olduğunu göstermektedir.

Tip II Senil OP: 70 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde yavaş kemik kaybı ile seyredir. Kemik kaybından sorumlu iki mekanizma bilinmektedir, bunlar: 1. Barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi, 2.Osteoblastik

aktivite azalması sonucu kemik formasyonunun bozulması. Hem trabeküler hem kortikal kemikte azalma görülür. En sık kalça ve vertebra (multiple-kama tipi) kırığı görülürse de proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da oluabilir (7,33,34).

OP, birincil ve ikincil olarak da sınıflandırılabilir. Birincil OP’de altta yatan hastalığa neden olabilecek bir hastalık veya olay yoktur. Birincil OP kendi içinde 3 grupta değerlendirilebilir:

✓ İdiopatik

*

Juvenil

*

Erişkin

✓ Postmenopozal

✓ Senil

İdiopatik OP’nin nedeni bilinmemektedir. 30-50 yaş arası erkeklerde sıktır (33). Juvenil OP nadirdir. Prepubertal çocuklarda 8-14 yaşlar arasında görülür. Aile hikayesi yoktur. Yüksek kemik döngüsü ile seyreder. Hastalarda kırıklardan dolayı sırtta ve ekstremitelerde ağrılar vardır. Radyolojik bulgu olarak vertebralarda kompresyon, bikonkavite gelişimi, uzun kemiklerde metafizyel kompresyon kırıkları görülebilir. Bilinen bir tedavisi yoktur (35).

Erişkin idiyopatik OP nadirdir. Genç erkek ve premenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Birincil nedeni bulmak mümkün değildir. Kadınlarda doğumu takiben gelişebilir. Bu tablo bazı hastalarda idiyopatik juvenil OP’nin devamı olarak tanımlanabilmektedir. Ayırıcı tanıda, geç başlayan osteogenesis imperfecta da akla getirilmelidir. Klinik görünüm ağrı ve kifoz olmaksızın yükseklik azalmasıdır.

İkincil (sekonder) OP Nedenleri:

I. Endokrin nedenler

- ✓ Hipogonadizm
- ✓ Over agenezisi
- ✓ Hipertiroidi
- ✓ Hiperparatiroidi
- ✓ Cushing hastalığı
- ✓ Diabetes mellitus

II. Gastrointestinal nedenler

- ✓ Subtotal gastrektomi
- ✓ Malabsorbsiyon
- ✓ Kronik obstrüktif sarılık
- ✓ Malnütrisyon
- ✓ Primer bilier siroz

III. Bağ doku hastalıkları

- ✓ Romatoid artrit
- ✓ Ehler Danlos Sendromu
- ✓ Osteogenezis İmperfekta
- ✓ Marfan Sendromu

IV. Malign hastalıklar

- ✓ Multiple myelom
- ✓ Lösemi
- ✓ Lenfoma

V. İmmobilizasyon

VI. Diyet

- ✓ Diyette kalsiyum azlığı
- ✓ Artmış protein tüketimi

VII. İlaçlar

- ✓ Heparin
- ✓ Glukokortikoidler
- ✓ Antikonvülsanlar
- ✓ Methotreksat

VIII. Diğer

- ✓ Alkolizm
- ✓ Sigara
- ✓ KOAH
- ✓ Skorbüt

2.2.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi

OP, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. OP ve OP'ye bağlı kırıklar giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle, OP'ye bağlı gelişen kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. OP hakkında epidemiyolojik bilgilerimiz yetersizdir. Çünkü hastalığın tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon gelişmemiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (36).

OP'ye bağlı kırıklarda genellikle travma bulunmaktadır. BMC, kemik kuvvetinin % 75-90'ından sorumludur. Kalan % 10-25'inden ise kemik kalitesi sorumludur. OP'de oluşan bir vertebra kırığı bağımsız olarak yeni kırıkların habercisidir. Vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık % 20'si 1 yıl içinde, yeni bir vertebra kırığı geçirir. Geçirilen bir vertebra kırığı, 3 yıl içinde kalça kırığı riskini 4,5 kat artırır (37).

BMD'nin azalması ve kırık riski artması arasında kesin bir ilişki vardır. BMD'nin 1 SD azalması ile, kırık riski 1,5-3 kat artar (38).38 Beyaz ırkta 50 yaşındaki kadınların % 40'ının, erkeklerin % 13'ünün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir. OP'ye bağlı olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebralar, kalça ve el bileğinde oluşmaktadır.

Kalça kırıkları: Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. Kalça kırığı olan hastalar mutlaka hastaneye yattıkları için her ülkeye ait gerçeğe uygun sonuçlar vardır. İskandinav ülkelerinde en sık görülmekle beraber Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür.

İnsidansı yaşla birlikte artar. % 90'ı 50 yaş ve üstündedir ve bunların da %80'i kadınlarda görülür. % 80'i oturma şeklinde düşme sonucu meydana gelir. Kışın daha sıktır; bunun nedeni düşük ısılarda anormal nöromuskuler fonksiyon, güneş ışınlarına daha az maruz kalma, vitamin D₃ eksikliği ile açıklanır. Beyaz ırkta daha fazla, sarı ve siyah ırkta daha düşüktür. Beslenme, iklim gibi aynı çevresel faktörlere sahip toplumlarda bile anlamlı farklılıklar olabilir. Nitekim Yunanistan'da 2,5 kat fazla kalça kırığı vardır (7,39).

Kalça kırıklarında intertorakanterik ve boyun kırıkları olmak üzere iki major anatomik tip vardır. Yaş, sigara, düşük sağlık profili, görme bozukluğu, artmış fonksiyonel yetersizlik ve düşük vücut ağırlığı gibi risk faktörleri her iki kırık tipinde de

etkili olmaktadır. Yaşlanma ve trabeküler kemik dansitesinde azalma, intertrokanterik kırıklarda daha anlamlı bulunmuştur. Boyun kırıklarında ise kemik dansitesine bağlı olmaksızın herediter yatkınlık saptanmıştır (40). Başka bir çalışmada kalça eksen uzunluğu, kalça kırıklarında önemli bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Kalça eksen uzunluğu, her SD artışında kırık riski 1,8 kat artmaktadır. (39,41)

MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) sonuçlarına göre düşük kemik kütle indeksi, kısa doğurganlık süresi, düşük fizik aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Çay ve düşük mental skorla, negatif korelasyon saptanmıştır (39) .

Bir çok çalışma sonuçlarına göre şehirde yaşayan kişilerde köylerde yaşayanlara oranla daha fazla kalça kırığı gözlenmektedir. MEDOS çalışmalarında Türkiye sonuçlarında, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyük şehirler dışında Samsun, Erzurum ve Diyarbakır kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur (39).

Vertebra kırıkları: Vertebra kırıkları çoğu kez asemptomatiktir ve bazen tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında vertebra kırıkları için çok çeşitli tanımlar vardır ve tam bir standart ölçümü yoktur (39). ABD’de kadınlarda kalça kırığının üç katı kadar vertebra kırığı saptanmıştır. Vertebra deformateleri erkeklerden çok kadınlarda görülmektedir. Yaşla beraber sıklık giderek artmaktadır (41,42). Türkiye’de vertebral OP prevalansı erkeklerde % 54, kadınlarda % 46 olarak tespit edilmiş, kadınlarda kama tipi, erkeklerde ise bikonkav kırıklara daha sık rastlanmıştır (31). Genelde Asya’lılarda kalça kırığı seyrek olmasına karşı omurga kırığı prevalansı Avrupa’lılara yakındır.

Kalça kırıklarının aksine omurga kırıklarının 1/3’ü düşmeye bağlı meydana gelir. Genelde ağırlık kaldırma gibi basınç yapan nedenlerle oluşup tesadüfen fark edilirler. Genellikle kama, bikonkav ve kompresyon tipi kırık olup minimal derecede ve birkaç omurda meydana gelir. En sık lokalizasyon T8, T12, L1 de görülür. Çünkü; midtorasik bölge (T7-8), dorsal kifozun en belirgin olduğu bölgedir ve fleksiyonda yükü artar. Torakolomber bileşkede (T12-L1) nispeten hareketsiz torasik omurga ile serbestçe hareketli lomber segment karşılaşır ve kompresif güçleri artar.

Düşük kalsiyum alınması, ağırlık verici aktivite eksikliği, vertebra kırıkları için önemli risk faktörleridir. Vertebra kırığı olan hastalarda kontrollere göre kas gücü ve

vücut ağırlığı daha düşük bulunmuştur. Orta ve ileri yaş kadınlarda düzenli yürüyüş vertebra kırığı riskini azaltmaktadır (7,39,41).

Distal ön kol kırıkları: Çoğunlukla colles tipi kırıklardır. Diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az fiziksel deformite bırakan kırık tipidir. İnsidansı kalça kırığına paraleldir. Colles kırıkları kadınlarda 35-45 yaşlarında artış gösterir. Erkeklerde ise 50 yaş üzerinde hafif bir artış vardır. Distal ön kol kırıklarının % 85'i kadınlarda görülür. Kırıklar % 90 oranında orta dereceli bir travma ile, el üstüne düşmeyi takiben ortaya çıkar (). Asya ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlardan üç kat daha az görülmektedir.

OP ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler saptanabilir ve böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önenebilir. Bu risk faktörleri 4 grupta incelenebilir:

I. Yapısal ve genetik faktörler

- ✓ Yaşlanma
- ✓ Düşük kemik kütlesi
- ✓ Kadın cinsiyet
- ✓ Beyaz ırk
- ✓ Maternal geçmiş
- ✓ Geç menarş / erken menopoz
- ✓ Narin yapı (58 kg altında düşük beden yapısı)
- ✓ Genetik faktörler (Ailede kırık öyküsü / Beyaz ırk)

II. Yaşam biçimi ve /veya beslenme

- ✓ İnaktif sedanter yaşam
- ✓ Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet
- ✓ Proteinden zengin diyet
- ✓ Alkol kullanımı
- ✓ Sigara

III. Tıbbi Koşullar

- ✓ İlaçlar (Glukokortikoidler, heparin, metotreksat, antikonvülsanlar, tiroksin vb).
- ✓ İmmobilizasyon
- ✓ Amenore
- ✓ Kronik hastalıklar

IV. Düşme için risk faktörleri (kişiyeye özel, çevresel)

- ✓ Denge ve normal yürümenin bozulması
- ✓ Sedatif kullanımı
- ✓ Kas zayıflığı
- ✓ Kognitif bozukluklar

Bireyin kırık riski bütün bu faktörlerin net sonucudur. Bu faktörlerin önemi iskeletteki bölgeye, bireyin içinde bulunduğu yaşamsal dönemlere ve bireyden bireye değişkenlik gösterir (39,42).

Doruk kemik kütlesi (DKK) büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. DKK'sı daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. Hayatın 30 lu yaşlarında DKK'ya ulaşılmakta. Kadınlarda menopoza birlikte daha hızlı olmak üzere kemik kütlesi kaybı başlamaktadır. Kadınlarda postmenopozal dönemde ilk on yıl içinde tüm kemik kütlesinde % 15 kayıp söz konusudur ve bu kaybın yaklaşık % 50'si ilk 5-6 yıl içinde ortaya çıkar. Erkeklerde tüm yaşam boyunca oluşacak kayıp % 20-30'dur. Kemik kütlesindeki her % 10'luk kayıp, kırık riskini 2 kat artırır.(43,44)

Üreme ile ilgili risk faktörleri arasında geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooferektomi sonrası gelişen iyatrojenik menopoz, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi sayılabilir. (43,44)

Vücut ağırlığı, kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindendir. Kadınlarda ağırlık, iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir, ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır. Fazla kilolu kadınlarda kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. PTH için için ise bu duyarlılık daha azdır ve böylece kemik kütlesi korunarak çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir.

Yaşam şekli ve egzersiz de OP gelişiminde önemli rol alır. Kemiğin yeniden yapılanmasında etkili mekanik faktörler kas kontraksiyonu ve yerçekimidir. Kemiğin yeniden yapılanması ve mekanik yüklenme arasındaki ilişki uzun yıllar incelenmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş kemiğin mekanik yüklenmesinin kemik yapımını arttırdığıdır(44)

Beslenme alışkanlıkları açısından kalsiyum ve D vitamini alınımı yanında alkol tüketimi önemlidir. Yapılan birçok çalışmada büyüme sırasında alınan kalsiyum ile BMD ve kemik kütlesi doğrudan ilişkili bulunmuştur. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde süt ve sütü gıdalardan zengin beslenen kişilerde, osteoporotik kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir. 9-20 yaşları kemik kütlesini doruk seviyeye ulaştırmada önemli bir dönemdir. Proteinden zengin besinler kalsiyumun idrarla atılımını arttırmaktadır. Bu etki fosfat içeriği nedeniyle hayvansal proteinlerde daha fazladır. Aşırı miktarlarda kahve tüketimi idrar ve bağırsaktan kalsiyum atılımını arttırmaktadır. Sigara kullanımı kemik üzerine toksiktir. Sigara içen kadınlarda kalça, vertebra ve el bileği kırıkları, içmeyenlere oranla 1,5-2,5 kat daha fazladır. 1 yıl sigara içme kalça kırık riskini % 1, vertebra kırık riskini % 0,8 arttırmaktadır (44)

2.2.3. Osteoporoz Patogenezi

OP, minimal travma ile kemiklerin kırılabildiği veya kemik dansitesinin minimal travma ile kolayca kırılabileceği sınırın altına indiği klinik durumdur. OP patogenezinde çeşitli faktörlerin etkileştiği karmaşık olaylar rol oynar. Patofizyolojisi yalnızca düşük kemik kütle gelişimini değil, kırıkla sonuçlanan iskelet kırılabilirliğinin diğer nedenlerini ve iskelet dışı faktörleri de içerir.

OP patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir. Bunlar :

- ✓ Doruk kemik kütlesi
- ✓ Kemik yapım-yıkım döngüsünün (turnover) hızı
- ✓ Kemikğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler (45).

Yetişkinde kemik kütlesi iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en fazla kemik miktarı olan DKK'ye ve daha sonra meydana gelen kemik kaybına bağlıdır. Ancak bunların en önemlisi kemik kütlesidir. Kemik kütlesindeki 1 SD değerindeki azalma, vertebra dışı kırıklarda % 50-100 artışa neden olmaktadır. (46,47). DKK'ne 30'lu yaşlarda ulaşılır. (43,44). Bu dönemden sonra ise, yavaş kemik kaybı başlar. Erkekler tüm yaşamları boyunca kemik mineralinin % 20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoz sonrası hızlanır, kayıp % 45-50 dir. BMD'nin her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar (34,48).

DKK'yı belirleyen faktörler ise;

- ✓ Genetik: Aile öyküsü, ırk, vitamin D₃ gen polimorfizmi, kollajen sentez bozuklukları
- ✓ Mekanik yüklenme (egzersiz)

Kemik sürekli olarak iki zıt aktivite tarafından yenilenmektedir. Bu aktiviteler (rezorpsiyon ve formasyon) kemik remodelling unit denen geçici anatomik yapıda gerçekleşmektedir. Remodelling iskelet homeostazını devam ettirmek, kemik elastisitesini sağlamak ve ekstraselüler kalsiyumun düzenli kaynağını sağlamak için gereklidir. Her remodelling döngüsü 120 gün kadar sürer.

Kemikte bulunan osteoklastlar yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini rezorbe ederek bir boşluk oluştururlar. Daha sonra bu boşluk osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulur. Bir latent periyoddan sonra matriks kalsiyum tuzları ile mineralize edilir (29,31,49). Normal şartlar altında her iki olay dengeli bir biçimde devam eder. Remodelling döngüsünde bozulma, kemik kitlesi kaybı ve kırıklara karşı hassasiyetle sonuçlanır.

Kemik turnover yüzey temelli bir fenomendir. Turnover hızı bir yüzeydeki aktif remodelling unitlerin sayısı ile belirlenir. Trabeküler (kansellöz) kemik yüzey / kitle oranının büyük olması nedeni ile yüksek turnovera sahiptir. Kortikal kemik ise iskelet kütesinin % 80'ini oluşturmakla birlikte toplam kemik turnoverının küçük bir oranını oluşturur (50).

Osteoporotik Kemiğin Özellikleri :

- ✓ Matrikste mineralizasyon defekti vardır.
- ✓ Trabeküla bağlantılarında kayıp olur. Normal trabeküler kemik dikey ve yatay trabeküler plaklardan oluşurken, osteoporotik kemikte trabeküler plaklar yerini ince çubuk şeklindeki plaklara bırakır.
- ✓ Kortikal porozite artar.
- ✓ Mikroskobik harabiyet meydana gelir. Kortikal kemiğin yaşam boyu sürekli yük altında kalması elastisite özelliklerini bozar ve yapısal yetersizliğe yol açar.
- ✓ Sement çizgilerinin birikimi meydana gelir. Sement çizgileri, yeniden yapılanma sürecinde artan kollajen liflerden meydana gelir. Yaşın ilerlemesi ile turnoverın artması hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgi sıklığını artırır. Bütün bu özellikler kemik kırılma riskini artırır (48,51).

2.2.4. Osteoprozda Klinik

OP, fraktür oluşana kadar tipik olarak sessiz bir hastalıktır. Çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Bu dönemde hiçbir şikayet veya bulgu yoktur. Genellikle ağrısız olup ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklarla ortaya çıkar. Ağrı hareketle veya yük kaldırmakla artar. Kemiklerin yüzeyselleştiği yerlere basmakla hassasiyet vardır.

Kırıklar çoğu kez herhangi bir travma olmaksızın veya minimal bir travmayla oluşabilir. Akut vertebra kırıklarında ise ani ve şiddetli ağrı yanında paravertebral kas spazmı vardır. Ağrı dermatomal bir yayılım gösterir. Ağrı öksürük, ıkınma gibi durumlarda artar. Nörolojik bulgular yoktur ve düz bacak kaldırma ağrısızdır. Akut ağrı, istirahatle 3-4 haftada; fraktür ise, 3-4 ayda iyileşir (52). Kırığa bağlı akut ağrıda birkaç günlük istirahati takiben hasta hareketlendirilir. Bu dönemde korse kullanılabilir.

Kronik ağrı, postür bozukluğu, ligamentlerin uygun olmayan gerilmesi ve kompresyon kırıklarına bağlı olarak meydana gelir. Kırıklar çoğu kez herhangi bir travma olmaksızın veya minimal bir travmayla oluşabilir. Orta ve alt torakal, üst lomber omurga, kalça (proximal femur) ve distal radius (colles kırığı) sık karşılaşılan osteoporotik fraktürlerdir. En yüksek fraktür insidansı beyaz kadınlardadır. Kadın/erkek oranı vertebra fraktürleri için 7/1, kalça fraktürleri için 2/1, colles fraktürleri için 5/1'dir (53).

OP'ye bağlı vertebral kırıklar, T4 ve L1 arasında görülmekle birlikte en sık T12 veya L1'dedir. Vertebranın kama (wedge) tipi kırıklarında orta dorsal veya lomber bölgeye yayılan ağrı zamanla azalsa da dorsal kifoz nedeniyle oluşan kalıcı deformasyon nedeniyle sakatlık yaratır. Her kompresyon fraktürü boyda yaklaşık 1 cm kısalmaya yol açar. Zamanla boy kısalmasının artması ve kostaların pelvise dayanması ile giderek ilerleyen torakoabdominal göğüs ve karın içi organlara basınç, reflü özofajiti, hazımsızlık, nefes darlığı, egzersiz toleransında azalma, konstipasyon, meteorizm, tokluk ve şişkinlik hissi gibi gastrointestinal yakınmalara yol açar. (52,54)

Kronik ağrının yol açtığı negatif psikolojik ve sosyo-ekonomik faktörler kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. OP'li hastalarda kırık olsun veya olmasın sayılan klinik değişikliklere sıklıkla uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk, ölüm korkusu gibi depresyon bulguları da eşlik edebilir (29,55,56)

2.2.5. OP'de Görüntüleme Yöntemleri

Kemik Yoğunluk Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde, kemik yoğunluk ölçümleri, BMD'nin değerlendirilmesinde ve kırık riskinin belirlenmesinde kabul görmektedir. OP tanı ve takibinde kullanılmaktadır. BMD kemik dokusunun kütlesi ile bağlantılıdır. Birim alana düşen doku kütlesi yansıtılır. Birim alandaki BMC gr/cm^2 olarak ifade edilir. Bu değer o hacim içinde yer alan kemik, ilik vb dokuların toplamını yansıtır. Komputere tomografi (Q-CT) ise mgr/cm^3 olarak ifade edilir (57).

Kemik kütlesi kemiğin direncinin temel belirleyicisi ve tek ölçülebilir özelliğidir. Pek çok çalışma *invivo* olarak bir kemiğin mekanik direnciyle mineral içeriği arasındaki ilişkiyi incelemiştir ve kemik direncinin % 80'inin yoğunluğu ile açıklanabileceğini ortaya koymuştur (58).

OP'nin saptanmasında değişik bölgelerden yapılan kemik yoğunluğu ölçümlerinin duyarlılıkları farklıdır; bu muhtemelen ölçtükleri kortikal-trabeküler kemik miktarının nisbi farklılığına bağlıdır. OP'de genellikle trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre relatif olarak daha büyük kayıp söz konusudur. Trabeküler kemiğin metabolik aktivitesi daha fazla olduğu için özellikle menopozdan hemen sonraki evrede trabeküler kemik ölçümleri bilgi verici olacaktır (52,59).

OP tanısı konulan ve medikal tedavi verilen hastalarda BMD ölçümü tekrarlama süresi; OP'nin derecesine, verilen tedaviye ve kemik döngü hızının şiddetine göre değişmekle birlikte rutin uygulamada menopozda yüksek riskli hastalar için 2 yılda bir, düşük riskli hastalara 5 yılda bir omurga ve kalça BMD ölçümü yapılmalıdır(60,61).

Kemik Yoğunluk Ölçüm Yöntemlerinde Kullanılan Terimler

I. Dansitometre: Radyasyonla çalışan cihazlardır; bir taraftan verilen ışın, kemiği geçtikten sonra karşı taraftaki dedektörle (sintilatör) kaydedilir. Işının absorpsiyonuna göre kemik yoğunluğu hesaplanır. Tüm absorpsiyometrik tetkikler istenilen bölgeye (Region of Interest: ROI) penetre olan gama veya X ışını fotonlarının burada yayılıp taranması sonucu ortaya çıkan enerjideki azalmaya bağlıdır. Belirli tarama mesafelerindeki değişiklik veya azalmaya dayanan software algoritmeleriyle kemik kenarları saptanır. (42,54,62).

II. BMC (Bone Mineral Content): Tek enerji metodlarında sonuçlar, aksiyal yönde kemik uzunluğu başına düşen kemik mineral içeriği (g/cm) olarak verilir, çünkü

kemiğin sadece küçük bir transvers kesiti taranır. Çift enerji metodlarında sonuçlar, anatomik bölge (örneğin vertebra, tüm vücut) başına kemik kütlesi olarak verilir. Burada da, BMC cinsindedir, ancak tek enerjili ölçümden farklı olarak birimi gram cinsindedir (54,57,59).

III. BMD : Bölgesel yoğunluk ölçümüdür (g/cm²) ve tek enerjili metodlarda BMC (g/cm²)'nin taranan kemiğin genişliğine bölünmesiyle, çift enerji metodlarında ise BMC (g)'nin taranan alana bölünmesiyle ortaya çıkar. Diğer bir ifadeyle ölçümü yapılan kemiğin birim alanının yoğunluğudur (g/cm²), kemiğin bir yüzeyinden karşı yüzeyine uzanan 1 cm² alanında bir kesittir. İri yapılı şahıslarda BMD bu yüzden daha yüksektir: Kemik çapı kalın olduğundan iki yüzey arasındaki mesafe büyür; daha fazla kemik dokusu ölçüme girerek daha yüksek yoğunluk elde edilir (34,63,64).

BMD, kemik riskini tahminde ve OP'li ile normal şahısların ayırımını yapmada en değerli göstergedir (65). Kemik kenarlarının saptanması ya da ufak hareketler hem BMC'yi hem de kemik genişliğini eşit derecede etkilemesi nedeniyle ölçüme daha düşük hata payı sözkonusudur. BMC'den daha yüksek hassasiyeti vardır ve özellikle longitudinal çalışmalar için olumlu bir özelliktir (54,62,66). BMD'de meydana gelen her 1 SD'lik düşüş kırık riskini 2 kat artırır (54). BMD ve genç erişkin ortalaması dikkate alınarak OP riski ve fraktür riski belirlenir.

Ön-arka omurga BMD'si 1 g/cm²'nin altında ise ya da femur BMD'si 0,8 g/cm²'nin altında ise, hasta 'kırık riski' grubundadır (Fraktür eşiği).

BMD değeri, genç erişkin ortalamasının 2 SD'den fazla altında ise 'OP risk' grubundadır. Femur BMD değerinin 0,6 g/cm²'nin altına düşmesi ise 'yüksek fraktür riski' dir, minimal travma ile fraktür olabilir (54).

IV. Genç Erişkin Yüzdesi (Young Adult %): Hasta BMD'sinin aynı ırk ve cinsiyetten olan 20-40 yaşları arasındaki kişilerin beklenen ortalama DKK'ya göre durumunu gösterir. Ortalama değer; çekimi yapılan kişinin kırık riskinin belirlenmesinde çok değerli bir referans olarak kullanılır. Buna göre 1 SD'lik azalmaya karşılık fraktür riski 2 katına çıkar (54).

V. Yaş Grubu Yüzdesi (Age matched %): Hastanın BMD değerinin aynı yaş ve cinsiyete mensup bir referans grubunun beklenen ortalama kemik yoğunluğuna karşı durumunu gösterir. Hastanın genç erişkin yüzdesine göre kaybı ne olursa olsun, kendi

yaş grubunun normal değerinin düşmesi, yaşlanma dışında kemik kaybına neden olan sekonder faktörlerin katkısını telkin eder (54).

VI. Z Skoru: Hasta BMD'sinin kendi yaş grubu ortalamasına göre durumunu gösterir.

Kemiklerde kortikal-trabeküler yapı oranlarının farklı olması, farklı kuvvetlere maruz kalmaları nedeniyle kemik yoğunlukları aynı olamaz. L1, L2, L3, L4 vertebraların ve femur boynunun çeşitli bölgelerinin de yoğunlukları farklıdır ve her kemiğe ait her bölgenin genç erişkin ortalamasının altına aynı miktar sapmanın eşdeğer bir kırık riski getireceği söylenemez. Tüm değerlerin akılda tutulması mümkün olmayacağına göre, yol gösteren bir değerlendirme yöntemi olmalıdır. Z skoru bu amaçla ortaya konulmuştur (67,68).

$$Z \text{ skor} = \frac{\text{Hasta BMD'si} - \text{Yaş grubu ortalama BMD'si}}{\text{O yaşa ait populasyon SD'si}}$$

Aksiyal ölçümlerde normal Z skoru yaklaşık 1,5, apendiküler ölçümlerde ise 0,5-1,0 dır. Yaş grubu Z skoru > +1 ise, hasta yaş grubu normal aralığının üzerindedir. Bu durum, yanlış pozitifliğe neden olan osteoartritik değişikliklerle uyumludur. Yaş grubu Z skoru > -1 ise, hasta yaş grubu normal aralığının altındadır denir. Genç erişkin Z skoru daha değerlidir ve fraktür riskinin kolaylıkla değerlendirilmesinde kullanılır. Genç erişkin Z skoru -1 ile -2,5 arası ise osteopeni, -2,5'in altında ise OP, Z skoru -4'ün altına düştüğünde minimal travma ile fraktür riski düşünülür (54).

VII. T Skoru: Hastanın değerini, toplumun ortalama pik değeriyle kıyaslar ve SD'nin altında veya üstündeki değerini hesaplar.

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Hasta BMD'si} - \text{Ortalama genç erişkin BMD'si}}{\text{Genç erişkin SD'si}}$$

Genç erişkin ortalaması ve SD genellikle benzer cinsiyet ve ırktaki 20-35 yaşlarında sağlıklı gruplardan elde edilir. Bu yaş grubundaki kişilerin hayatta kazanılan maksimum BMD'ye ulaştıkları tahmin edilir (63,69). Son çalışmalarda bu skor, olası kırık riskinin en önemli göstergesi olarak ele alınmaktadır, çünkü hastanın şimdiki durumunu sağlıklı genç erişkin düzeylerine göre nispi olarak verir (62,63,67).

Kanis ve arkadaşları T, Z skorları ve SD'ler dikkate alınarak OP-kırık risklerinin belirlenmesi konusunda bir sınıflandırma yapmışlardır (70). Buna göre :

- ✓ Normal : Genç erişkin ortalama değerinin 1 SD'nin fazla altında olmayan BMD değeri ($T > -1,0$)
- ✓ Osteopeni : Genç erişkin değerinin -1 ile -2,5 SD arasında bulunan BMD değeri ($-1,0 > T > -2,5$)
- ✓ OP : Genç erişkin ortalama değerinin -2,5 SD altındaki BMD değeri ($T < -2,5$)
- ✓ Yerleşmiş OP : Bir veya daha fazla frajilite kırığının varlığında, genç erişkin ortalama değerinin 2,5 SD altındaki BMD değeridir.

Dansitometrik Ölçüm Yapan Cihazlar ()

- Radiogrammetri : Radiografik morfometri
- Fotodensitometri : Radiografik absorbsiyometri
- Tek foton absorbsiyometri : SPA (Single Photon Absorbtiometry)
- Çift foton absorbsiyometri : DPA (Dual Photon Absorbtiometry)
- Tek enerji X-ray absorbsiyometri : SXA (Single X-Ray Absorbtiometry)
 - Dual enerji X-ray absorbsiyometri : DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbtiometry)
- Kantitatif Kompüterize Tomografi : QCT
- Ultrason
- Nötron Aktivasyon Analizi
- Compton Yansıma Tekniği : Compton and Coherent Skalsiyumttering)
- Kantitatif MRI : QMR (Kantitatif Magnetic Resonance)

DXA: DEXA : Dual Energy X-ray Absorbtiometry

İlk defa 1987 yılında kullanılmıştır. Günümüzde altın standart kabul edilen DEXA, DPA'ya benzer, ancak radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X ışını kullanılır. Böylece görüntülerde daha yüksek bir rezolüsyon, daha kısa tarama zamanı, daha düşük radyasyon dozu elde edilir (54,59,70,71,72). Kaynaktaki instabilite ve enerji spektrumundaki değişiklik sonuçları etkileyebilir. Bu amaçla Lunar Radiation Company'de sabit potansiyelli X ışını kaynağı ve serum filtresi kullanılırken, Hologic Incorporated'de otomatik internal referans sistemi geliştirilmiştir. DPA gibi yağ ve protein ölçümleri de yapıldığından yumuşak doku ve kemiğe denk komponentler içeren fantomla kalibrasyon yapılır (34,54,63)

DEXA ile omurga (ön-arka ve yan), kalça, tüm vücut, ön kol, kalkaneus ölçümleri yapılabilir. Teorik olarak her yer taranabilir. Ayrıca geliştirilen software programıyla özel amaçlı ölçümler yapılabilir. Protez operasyonu geçirenlerde ve pediatrik hastalarda da ölçümler yapılabilir.

Femur ölçümü: Femur boynu, Ward üçgeni, büyük trokanter ve intertrokanterik bölgede tarama yapılır. Ölçüm hafif abduksiyon ve internal rotasyonda yapılır.

Bu üç bölge içinde trabeküler kemik ile ilgili en iyi bilgi veren ve postmenopozal OP sonucu en erken kemik kütlesi kayıplarının olduğu alan Ward üçgenidir. Yaşlanma ve hastalık etkileri Ward üçgeninde daha erken ve daha önemli derecede ortaya çıkar. Ward üçgeni femur boynunda en az trabekül içeren, dolayısıyla en düşük dansiteli alanı gösterir. Bu nedenle de duyarlı bir risk göstergesidir, ancak doğru pozisyon verilmesi zordur ve tekrarlanabilirlik oranı en azdır (63,73).

Femur boynu ise kuvvet açısından önem taşır. Rizzoli ve arkadaşları, proksimal femur kırıklarını belirlemede en anlamlı ölçümün femur boynu ölçümü olduğunu göstermiştir (74).

Omurga ölçümü: Ön-arka ve yan ölçüm yapılabilir. Ölçümde hasta supin pozisyonunda yatar, lumbal lordozu azaltmak için kalça ve diz hafif fleksiyonda desteklenir. Ön-arka ölçümde L2-L4 alanı en çok kullanılır. Aslında mümkün olduğu kadar fazla sayıda vertebranın değerlendirilmesi, ölçümün kesinlik oranını artırır. Ancak L1'de oluşma olasılığı fazla olan kompresyon fraktürleri ve kostalara olan komşuluğu ölçümün doğruluk değerini etkiler. L5 ise dejeneratif değişikliklerden daha fazla etkilenir ve daha fazla BMD'ye sahiptir (67). Bu ölçümde osteofitler, aort kalsifikasyonları, dejeneratif faset hipertrofileri, dejeneratif disk hastalığı, schmorl

nodülleri, skolyoz yüksek BMD değerlerine neden olur. Bu faktörlerin etkilerini azaltmak için lateral ölçüm yapılır. Vertebra cismi posterior elemanlardan ayrı olarak değerlendirilebilir. Trabeküler kemikten zengin olan vertebra cismi nedeniyle lateral çekim önem kazanır. (67).

2.2.6. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri

Primer OP'de rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içinde olduğu için kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder OP ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek olanları belirlemek, tedavi tipini seçmek ve özellikle antirezorbtif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerden yararlanılır (60,75,76).

Primer ve sekonder OP ayırımı için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, sedimantasyon hızı gibi tetkikler özellikle hematolojik maligniteleri elimine etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, intakt PTH, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, serum proteinleri, serum 25 OH vitamin D₃ düzeyleri, TSH, serbest T₄, premenopozal kadın ve erkeklerde LH, FSH, prolaktin, plazma testosteron veya östrodiol düzeyleri, serbest idrar kortizolü, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum miktar tayini yapılabilir. Klinik bulguların gerektirdiği durumlarda idrarda homosistein, Bence Jones proteinürisi, anti-gliadin antikörleri ve son olarak da kemik biyopsisi ve/veya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

2.2.6.1.

İdrarda Kalsiyum Düzeyi

İdrarla kalsiyum atılımının değerlendirilmesinin 24 saatlik idrarda yapılması önerilmektedir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı da kullanılmaktadır. İdrarla atılan kalsiyum normalde günlük 4mg/kg'ı geçmemelidir. Diyete bağlı olarak değişmekle beraber, kadınlarda günlük 250 mg, erkeklerde ise 300 mg üzeri kalsiyum genellikle patolojik kabul edilir. Kalsiyum / kreatinin oranı ise normalde 0,30'dan az olmalıdır.

Primer OP'de, idrar kalsiyum değerleri genellikle normal sınırlardadır. Ancak immobilizasyon, hipertiroidi, hiperparatiroidi, kortikosteroid tedavisi gibi sekonder OP'de değerler değişmektedir.

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı normal, açlık idrar kalsiyum atılımı yüksek ise kemik rezorbsiyonundaki artış akla gelmelidir. Her ikisinin de normalden fazla olması ise ya masif artmış kemik yıkımını ya da barsak absorpsiyonundaki artışı düşündürür (sarkoidoz, vitamin D toksisitesi, hiperkalsiürik nefrolitiazis gibi). Gerek 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, gerekse sabah idrarında kalsiyum / kreatinin oranlarının saptanması, kemik yıkımının artışında kullanılan yararlı ve ucuz yöntemler olmasına karşın yeterince sensitif değildir (77).

2.2.6.2. Serum Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri

Serumda kalsiyum üç şekilde bulunur: % 40'ı proteine bağlı, % 48'i iyonize ve % 12'si kompleks şeklindedir. Klinik değerlendirmede genelde total kalsiyum miktarı kullanılır. Normal total serum konsantrasyonu yaklaşık 8,6-10,6 mg/dl dir. Bu konsantrasyon erkekte ilerleyen yaşla birlikte azalırken, kadında yaşla ilgili bir değişim görülmemiştir (78). Primer OP'li hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal iken sekonder OP'de değişir (78).

2.2.6.3. Serum Parathormon Düzeyi

Böbrekte kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu arttırırken fosfatın reabsorpsiyonunu baskılar ve aynı zamanda kalsitriol yapımından sorumlu olan alfa-1 hidroksilaz enzimini stimüle eder (79). Osteoporotik kadınlarda PTH düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Kırıkları olan postmenopozal kadınlarda PTH düzeylerinin normal yaşlılarına göre daha düşük olduğu yayımlanmıştır. Östrojen yetersizliği, kemiği PTH'ya daha duyarlı kılmaktadır. Östrojen yetersizliğine bağlı OP'de PTH düzeyi normaldir. Serum kalsiyum ve PTH düzeyi yüksek olan osteoporotik hastalar primer hiperparatiroidi yönünden araştırılmalıdır (80,81).

2.2.7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanım Amaçları:

- Osteoporotik kırık riskini değerlendirmek, hızlı kemik kaybını tanımak
- Diğer metabolik kemik hastalıklarının tanısını koymak
- Tedavi amacını seçmeye yardımcı olmak
- Tedavi etkinliğini BMD'den erken dönemde takip etmek (3 aylık sonuçlar anlamlı)

Biyokimyasal belirteçlerin analitik ve biyolojik varyasyonlarının ve yanıtıcı sonuçlar verebildiği unutulmamalıdır (82).

2.2.7.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik formasyon göstergeleri, osteoblast gelişiminin farklı dönemlerinde aktif osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sentezlenen ürünlerdir (83).

2.2.7.1.1. Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz (TALP, KALP)

Alkalen fosfataz, kemikte osteoblastlarda, karaciğer, barsak, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim ailesidir. Karaciğer fonksiyonları normal olan yetişkinlerde total ALP'nin yaklaşık % 50'si karaciğerden, kalan % 50'si ise kemikten kaynaklanır.

Kemik dışı hastalıklarda özellikle karaciğer ve safra bozukluklarında total asit fosfataz (TALP) aktivitesi yükselir. Serum TALP düzeyleri primer OP'nin tanı ve takibi için hassas bir belirleyici değildir (84,85).

KALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapımı belirleyicilerindedir. KALP, osteoblastların membranında lokalize bir enzimdir ve osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır.

OP'li hastalarda ALP aktivitesi çeşitli nedenlerle artabilir. Menopozdan hemen sonraki dönemde kemik döngüsündeki genel artış nedeni ile, serum ALP düzeyi normalin iki katına kadar yükselebilir. Aktivitede benzer artışlar; hiperparatiroidi, tirotoksikoz gibi sekonder OP'ye yol açan hastalıklarda da görülebilir. ALP aktivitesinde artışın bir nedeni de fraktürlere bağlı olarak kemik metabolizmasında meydana gelen lokal artışlardır. Bir hafta içinde yükselip birkaç aya varan sürelerde yüksek kalan ve daha sonra düşen ALP değerlerinin saptanması halinde hasta osteomalazi yönünden değerlendirilmelidir. Osteoporotik hastalarda serum ALP düzeyi nadiren üst sınırların iki katını aşar. Daha yüksek ALP değerleri diğer kemik hastalıkları (Paget hastalığı gibi) ya da kemik dışı hastalıklar (örneğin karaciğer hastalıkları) konusunda uyarıcı olmalıdır.

ALP'nin yarı ömrünün 1-2 gün gibi uzun olması nedeniyle çok az diüurnal değişimi vardır. Yemekten sonra barsak kökenli ALP aktivitesi arttığından, aç karnına alınan örneklerde ölçüm yapılmalıdır (86).

2.2.7.1.2. Serum Osteokalsin (OC) Ve Gammakarboki Glutamat Kalıntısı Taşımayan Osteokalsin (ucOC) Düzeyleri

OC, 5800 kDa molekül ağırlığında nonkollajen küçük bir proteindir ve osteoblast ve odontoblastların bir ürünüdür (82). Kemikte kollajen olmayan proteinin çoğunluğunu oluşturur. OC'nin çoğu, hidroksiapatite bağlanarak kemik matriksinin içine girer. Küçük bir fragman ise, dolaşıma salınır. Gençlerde % 90'ı, erişkinde ise % 70'i matrikse bağlıdır.

Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi artar. Ayrıca puberte, primer hiperparatroidi, hipertroidi, renal osteodistrofi, tedavi edilmemiş osteomalazi ve metastatik kemik hastalıklarında serum OC düzeyi artar. Hipoparatrioidi, hipotroidi, Cushing sendromu, Multiple Myelom ve malign hiperkalsemi gibi glukokortikoidle tedavi edilen hastalıklarda ve östrojen kullanımında OC düzeyi düşer (83,85).

Dolaşımdaki yarı ömrü 5 dakikadır. OC fragmanları, serumda da tesbit edilebilir. OC ve ALP osteoblastların ürünü olmasına rağmen konsantrasyonları her zaman birbirine paralel değildir. Bunun nedeninin, her iki parametrenin osteoblastlardaki değişik metabolizmalara sahip olmaları, olduğu düşünülmektedir (82).

Serumda OC düzeyleri diüurnal değişiklik gösterir. Seviyeleri gece yükselir, sabahları düşer, öğleden sonra ise % 50'ye yakın düşüşler saptanmıştır. OC böbrekten temizlendiği için, renal yetmezlikte serum düzeylerinde artış olması, diğer bir dezavantajdır.

Osteoblastlar tarafından OC'nin sentezi, γ -karboksile glutamik asit (Gla) kalıntısının oluşumu için Vitamin K'yı ve üretimin uyarılması için vitamin D₃'ü gerektirir. Yeni sentezlenen OC dolaşıma sekrete edilir ve geri kalanı kemik matriksinde tutulur (87,88). Vitamin K'ya bağlı karboksilasyonu ile 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamat (Glu) kalıntılarından Gla rezidüleri oluşur. Bu modifikasyon konformasyonel değişime neden olur, proteinin α -helikal yapılarını daha stabilize hale gelir. Kalsiyum ve hidroksiapatit için yüksek affiniteyi sağlar.

Serum ucOC düzeyleri, yaşla beraber belirgin olarak artmakta, fakat K Vitamini tedavisi ile normal düzeylere getirilebilmektedir (89). Serum ucOC konsantrasyonları yaşlı kadınlarda kalça kırığının tahmini için kullanılabilirliği ileri sürülmektedir (90).

Ayrıca OC, osteoporotik tedavinin izlenmesi için uygundur. OC, kemik belirteci olarak sıklıkla kullanılır. Fakat intakt OC'nin serum ve plazmada rutin laboratuvar

koşulları altında sınırlı stabiliteye sahip olduğu bilinmektedir. N-terminal middle fragment (N-MID OC) olarak bilinen yapının ise, daha stabil olduğu bilinmektedir. Dolaşımda intakt OC, N-terminal midfragment ve karboksi terminal olmak üzere 3 tip OC bulunmaktadır(91).

Düzeyleri kalsitriol ve K vitaminine bağımlıdır. Serum ucOC artışı ile femur kırığı arasında pozitif korelasyon vardır. (89). Böbrek yetmezliğinde OC birikerek, kan düzeyi artar (91).

2.2.7.1.3. Prokollagen Tip I Propeptidleri (PICP; PINP)

Tip I kollajen kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak % 90'ını oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler; prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP) ve aminoterminal propeptid (PINP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (92,93).

PICP zincir içi disülfid köprüleri ile stabilize edilmiştir; moleküler ağırlığı yaklaşık 100.000 kDa olup, glomerüler filtrasyona uğramaz, karaciğerin endotelial hücrelerince dolaşımdan temizlenir. Birçok klinik çalışmada PICP ölçümleri kemik ALP veya OC'ye göre daha az sensitiv ve spesifiktir. PICP'nin deri, tendon ve dişler gibi diğer dokularda da değişen miktarlarda oluşumu nedeniyle kemik yapımının spesifik belirleyicisi olarak kabul edilmeyebilir.

Menopoz, serum PICP seviyelerinde % 20 artışa neden olur. Ancak bu değerler dansitometri ile yapılan kemik kaybı ölçümleri ile korelasyon göstermemektedir.

Bu peptidlerin ölçümlerinin en büyük avantajı tip I kollajen sentezine spesifik göstergeler olmasıdır. Bu nedenle 1,25 D₃ vitamini tedavisi veya yatak istirahati gibi OC düzeylerinde yalancı artış olan durumlarda kemik yapımını görmek için kullanılabilir. Hiperparatroidi, Paget hastalığı ve normal adolesansda artar. Osteogenesis imperfectada azalır. (94,95). Ancak bu kollajenlerin tek sentez yeri kemik olmadığından (özellikle deride bol miktardadır) bu göstergelerin geçerliliklerinin saptanmasında daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca PICP diürenal değişiklik gösterip değerleri gece yükselmekte, öğleden sonra ise düşmektedir. Bu nedenle sonuçlar yorumlanırken örneklerin alınma zamanı göz önünde bulundurulmalıdır (81,92,93).

Son zamanlarda kemik formasyonu belirleyicilerinden TAP ve BAP, OC ve PICP ölçümleri tavsiye edilmektedir.

2.2.7.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

Kemik yıkımı belirleyicilerinin çoğu kemik kollajeninin azalması sonucu oluşurlar.

2.2.7.2.1. Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRACP) Aktivitesi

Asit fosfataz primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalak olmak üzere birçok dokuda bulunan bir enzimdir. En az 6 tipi vardır. Kemik rezorpsiyonu sırasında salınır. TRACP makrofaj gibi başka hücrelerde de az miktarda bulunur.

Multipl myeloma, Paget hastalığı, metastatik kemik hastalıkları gibi kemik döngüsü artışı ile seyreden çeşitli kemik hastalıklarında ve kadınlarda ooferektomi sonrası serum TRACP seviyesi yükselir.

Serum TRACP aktivitesinin dolaşımdaki düzeyleri elektroforetik, spektrofotometrik ve immunoassay yöntemleriyle ölçülebilir. TRACP aktivitesinin osteoklastlar için spesifik olmaması, termal instabilitesi ve serumda enzim inhibitörlerinin olması dezavantajlarıdır. Diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar hassas değildir. (92,93).

2.2.7.2.2. Üriner Pridinolin (PYD) ve Deoksi pridinolin (DPD) Düzeyleri

PYD ve DPD olgun kollajende bulunan, ekstraselüler matriksteki kollajeni stabilize eden, indirgenemeyen çapraz bağlardır. PYD, esas olarak kemik ve artiküler kartilajda, az miktarda da diğer bağ dokularında bulunurken; DPD sadece kemik ve dentinde bulunur, deride bulunmamaktadır. İnsanda Pyr/D-Pyr oranı 2/3'tür. Kemik matriksin osteoklastlar tarafından yıkımıyla salınırlar. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve ekstraselüler matriks ile birleştiğinden kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar. Dolayısıyla sadece matür kollajen yıkımını yansıtırlar, yeni sentezlenen kollajen yıkımını göstermezler (82,92).

PYD ve DPD vücutta metabolize edilmezler. Yaklaşık % 40'ı serbest olarak, % 50 ise peptide bağlı olarak idrarla atılır. Belirgin diürenal değişkenlikleri vardır; idrarla atılım geceleri yükselir ve gün içinde düşüş gözlenir. Ölçümler için, HPLC ve immünokimyasal yöntemler kullanılmaktadır.

OC'ye benzer şekilde diüurnal ritmi vardır. Gece ve sabaha karşı en yüksek düzeydedir, sabah 8:00-11:00 arası % 30 azalır, öğleden sonra ise en düşüktür. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmelidir.

İdrarda kollajen çapraz bağların atılımı OP'de ve hipertiroidi, hiperparatiroidi gibi kemik rezorbsiyonunun arttığı durumlarda yükselmektedir. İdrarda PYD ve DPD menopozda % 50-100 oranlarında artar. Bu değişiklik sağlıklı, osteoporotik olmayan kadınlarda da görülür ve östrojen kesilmesinden kaynaklanan kemik turnover artışını yansıtır. Yüksek döngülü OP'si olan tedavi edilmemiş kadınlarda veya OP olsun olmasın kırığı olan hastalarda serbest ve peptide bağlı pridinium komponentlerinin düzeyinde yükselme olur. HRT ve antirezorptif tedavi ile bu düzeyler premenopozal seviyelere kadar düşürülebilir. Vertebral OP'si olan hastalarda idrarda hidroksipridinium bileşiklerinin, özellikle de DPD seviyeleri kalsiyum kinetikleri ve kemik histomorfometrisi ile ölçülen kemik turnover ile büyük bir korelasyon göstermektedir (92,93,96).

2.2.7.2.4. Tip I Kollajen N ve C-Telopeptid Yıkım Ürünleri (NTX-1, CTX-1)

Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların yalnızca % 40'ı serbest piridinium çapraz bağları olarak salınır. Geriye kalan % 60'ı peptite bağlı çapraz bağlar halindedir. Tip I kollajenin biri amino diğeri karboksi terminalinde olmak üzere iki adet çapraz bağ sentez bölgesi vardır. Tip I kollajen telopeptidlerinin idrardaki ölçümü ELISA yöntemi ile yapılır. Bu yöntemle, yapılan çalışmalarda telopeptidlerin kemik yıkımı için sensitif ve spesifik belirleçler olduğu görülmektedir. Üriner NTX ve serum,üriner CTX konsantrasyonları, postmenapozal olgularda 4 yıllık takipte, elbileği kemik kaybını gösterbileceği orataya koymuştur (97).

Telopeptidlerin üriner salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığında belirgin olarak artmaktadır. Antirezorptif tedavi gören osteoporotik hastalarda da telopeptidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir (77,93,101).

NTX idrarda en fazla bulunan çapraz bağlı telopeptid olup, bağlı bulunan DPD'nin yaklaşık % 60'ının kaynağını oluşturur. NTX seviyeleri 14 yaş civarında pik yapar, erişkin yaşa doğru giderek azalır, menopoz sonrası % 80-90 artış gösterir. Bu üriner belirtecin de, PYD gibi diüurnal ritmi olup; düzeyi sabah pik yaparken, öğleden sonra

düŖer. İdrarla ölçümün bir dezavantajı da, sonuçlarda büyük bireysel varyasyonlar olması ve üriner dilüsyonunun kreatinin ile düzeltilmesi gerekliliğidir (98-99). Tedavi edilmemiş geç postmenopozal osteoporotik bir grup kadının 15 ay üzerindeki ardışık ölçümlerinde üriner rezorpsiyon göstergelerinin biyolojik varyasyon katsayısının % 25-30 arasında olduğu gösterilmiştir (98-99). Üriner göstergelerin bu kısıtlamaları, araştırmacıları, peptidlerin serumda tespitine sevk etmiştir.

CTX tip I kollajenin iki α_1 zincirinin C terminali peptidlerinin diğer kollajen molekülünün gerek α_1 gerek α_2 zincirinin helikal bölgesine çapraz bağlanmasıyla meydana gelirler. Geliştirilen immün tekniklerle α -CTX (non-izomerize form) ve β -CTX (izomerize form) ölçülebilir. Her iki formun eş zamanlı ölçümü ile α -CTX/ β -CTX oranı kemik döngüsünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu oranın Paget hastalığında yükselip bifosfonat tedavisi ile düştüğu gösterilmiştir (82,92,93).

Son çalışmalar kemik rezorpsiyon göstergelerinden idrar NTX ve serum CTX düzeylerinin tedavi sürecindeki değişiklikleri tespitde DPD'den daha sensitif olduğunu göstermektedir (100).

2.2.7.2.4. Açlık İdrar Kalsiyum ve İdrar Hidroksiprolin (OHP) Düzeyleri

Açlık kalsiyumu en ucuz kemik yıkım belirleyicisidir ve sabah idrarından ölçülür ancak sensitivitesi düşüktür(92). Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan OHP, kollajen yıkımı ile serbestlenir ve idrara geçer. OHP olgun kollajenin toplam aminoasit içeriğinin % 12-14'ünü meydana getirir. Dolaşıma geçen OHP'nin yaklaşık % 80'i karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılan % 20 lik OHP'nin yaklaşık % 90'ı küçük peptidler halinde, % 1'i serbest şekildedir.

Total vücut kollajenin yaklaşık yarısı kemikte olduğundan OHP atılımı bir kemik rezorbsiyon göstergesi olarak düşünölmüştür (82,92,93). Adolesan büyüme sırasında, Paget hastalığı, hiperparatiroidi, Multiple Myeloma veya metastatik kemik hastalıkları gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda idrarda OHP / kreatinin oranı yükselir. 24 saatlik idrar veya sabah idrarında, kalorimetrik yöntemlerle veya yüksek performanslı likid kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçölür.

Antiresorbtif ilaç kullanımı ile OHP seviyesi azalır. Tanıdan çok tedavinin etkisini değerlendirmede kullanılır.

2.2.7.2.5. İdrarda Hidroksilizin Düzeyi

Hidroksilizin, kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan bir diğer aminoasittir, ancak OHP gibi kollajen biyosentezinde yeniden kullanılmaz. Hidroksilizin iki glikolize formda bulunur: Galaktozil hidroksilizin (GH) ve Glukozil-galaktozil hidroksilizin (GGH). Her iki form da kollajen yıkımı sırasında dolaşıma karışır ve idrarda HPLC tekniği ile ölçülebilir. Bu iki formun total miktarı ve rölatif oranı kemikte ve yumuşak dokularda değişir. GH, OHP'ye göre kollajen metabolizmasının daha spesifik belirteçidir. Hidroksilizin avantajı, glikolize formların metabolize olmaması, tamamen değişmeden idrarla atılması ve diyet bileşenlerinden etkilenmemesidir (92,93,102).

Üriner GH, yaşla birlikte ve Paget hastalığında artarken; postmenopozal OP'li hastalarda OHP'den daha sensitiftir (84). Moro ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erken postmenopozal dönemde idrar GH atılımı ile BMC arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (103).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Materyal

Bu çalışmada 40 kişilik sağlıklı kontrol ve 42 kişilik çalışma grubunda serumda ucOC, OC, ACP, ALP, kalsiyum, fosfor, BUN, kreatinin, AST, ALT, CRP, kanda

sedimentasyon, hemogram ve bunlara ilave olarak çalışma grubunda serumda FSH, LH ölçümleri yapıldı. Her iki grubun da, BMD'leri ölçüldü.

Sağlıklı olgular, bilinen bir hastalığı ve herhangi bir şikayeti olmayan premenapozal dönemdeki kadınlardan seçildi. Kontrol grubu, 25-35 ve 35-45 yaş olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Çalışma grubu Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine 12.08.2004-04.10.2004 tarihleri arasında osteoporotik şikayetlerle başvurmuş, hormon replasman tedavisi almamış, kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir metabolik hastalığı olmayan, menapozun ilk 5 yılındaki 20 kadın ve 5 yıl üzeri 22 kadından oluşturuldu. Hastaların hiç biri kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı.

Kontrol ve çalışma grubunun kanları, 8-10 saatlik açlıktan sonra saat 08:30-11:00 arasında alındı. Herhangi bir antikoagülan kullanılmadı. Örnekler 30 dakika içerisinde 4000 devir/dk'da 4 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. ACP, OC , ucOC haricindeki parametreler günlük çalışıldı. Bu 3 parametre için -20°C 'de 7 ila 63 gün bekletilen örnekler, oda ısısında bekletilerek çözünmesine izin verildi.

3.2. Metod

Osteokalsin tayini için; Elecsys N-MID Osteokalsin kiti kullanıldı. (Cat. No:12149133). Modüler E-170 cihazında elektrokemilüminesans immünassay yöntemi ile ölçümleri yapıldı.

Reaktif; osteokalsinin N-MID parçasını ve N-terminal parçasını tanıyan 2 monoklonal antikor içermektedir. Serumdaki N-MID osteokalsinler; biyotinlenmiş N-MID osteokalsine spesifik monoklonal bir antikor ve rutenyumla işaretli N-MID osteokalsine spesifik monoklonal bir antikorla sandwich oluşturarak reaksiyon verir. Ortama streptavidin kaplı mikropartiküllerin katılmasıyla, kompleks, biyotinstreptavidin etkileşimi yoluyla solid faza bağlanır. Reaksiyon karışımı ölçüm hücrelerine aspire edilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrod yüzeyine tutunurlar. Bağlanmamış maddelerin uzaklaştırılmasından sonra elektroda voltaj uygulanmasıyla kemilüminesan emisyon indüklenir ve bu emisyon ölçülerek kalibrasyon grafiğinden değerlendirilir.

ucOC ölçümü için ise; karboksile ve nonkarboksile formlarının baryum sülfata olan affinite farklılıkları kullanılarak ayırım gerçekleştirildi. 300 µL serum, 100 mg toz halinde BaSO₄ ile Eppendorf tüp içinde, 4°C 30 dakika süreyle karıştırıldı. 10 000 g'de 2 dakika kadar santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlarda aynı metodla OC ölçümü yapıldı.

BMD tayini için; lomber vertebra, femur (boyun, Ward, trokanter, total) ve lateral vertebra DEXA ile LUNAR-DPX teknolojisi kullanılarak t ve z skorları tesbit edildi.

4. BULGULAR

İstatistiksel İncelemeler

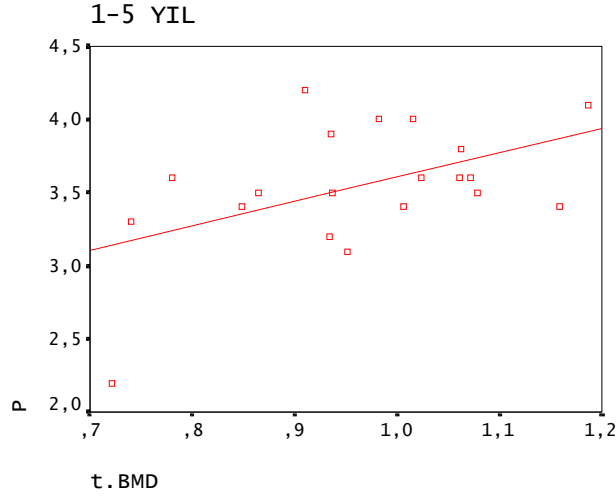
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde; normal dağılım gösteren parametrelerde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

| <i>1-5 yıl</i> | TBMD | | WBMD | | LBMD | |
|----------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | R | P | r | p | r | p |
| OC | -0,219 | 0,354 | -0,108 | 0,652 | -0,268 | 0,254 |
| UcOC | 0,034 | 0,888 | 0,119 | 0,618 | -0,028 | 0,907 |
| % ucOC | 0,243 | 0,301 | 0,231 | 0,326 | 0,168 | 0,478 |
| T.ACP | -0,155 | 0,513 | -0,396 | 0,084 | -0,079 | 0,739 |
| ALP | -0,272 | 0,247 | 0,025 | 0,918 | -0,500 | 0,025* |
| Ca | -0,109 | 0,648 | -0,200 | 0,399 | -0,288 | 0,218 |
| P | 0,491 | 0,028* | 0,450 | 0,046* | 0,286 | 0,222 |
| CRP | 0,050 | 0,835 | 0,124 | 0,603 | 0,374 | 0,104 |
| Sedim | 0,075 | 0,760 | 0,188 | 0,442 | 0,293 | 0,223 |

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

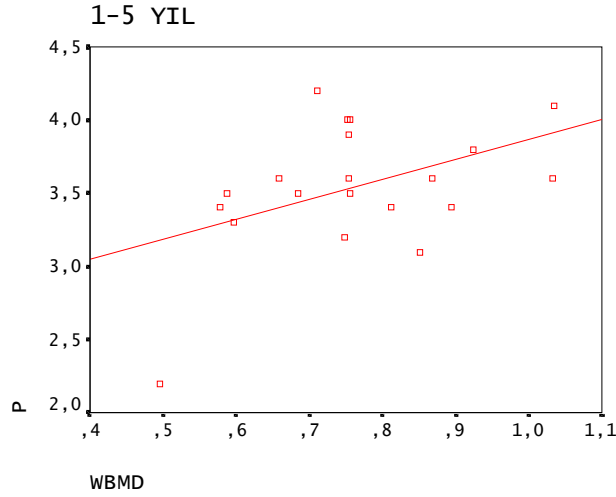
Tablo 4. 1: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

1-5 yıl postmenapozal grubunda; TBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken ($p>0,05$); TBMD ile P arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).



Şekil 4. 1: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; TBMD ile P korelasyonu

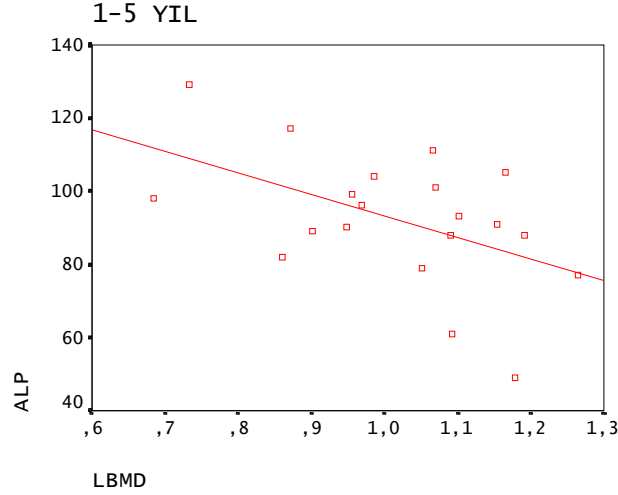
1-5 yıl postmenapozal grubunda; WBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken ($p>0,05$); WBMD ile P arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).



Şekil 4. 2: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; WBMD ile P korelasyonu

1-5 yıl postmenapozal grubunda; LBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken

($p>0,05$); LBMD ile ALP arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).



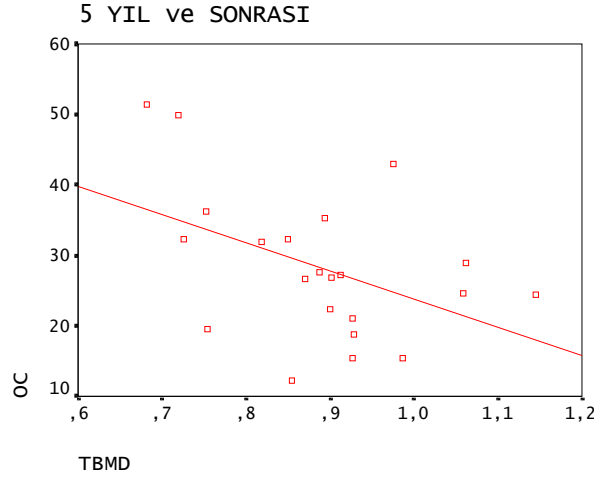
Şekil 4. 3: 1-5 yıl postmenapozal grubunda; LBMD ile ALP korelasyonu

| 5 yıl ve sonrası | TBMD | | WBMD | | LBMD | |
|------------------|--------|---------------|--------|--------------|--------|---------------|
| | R | p | r | p | r | p |
| OC | -0,451 | 0,035* | -0,334 | 0,129 | -0,412 | 0,050* |
| ucOC | -0,280 | 0,208 | -0,218 | 0,330 | -0,365 | 0,095 |
| % ucOC | 0,021 | 0,927 | 0,022 | 0,924 | -0,185 | 0,410 |
| T.ACP | -0,045 | 0,841 | -0,059 | 0,793 | -0,185 | 0,411 |
| ALP | 0,073 | 0,748 | 0,089 | 0,693 | 0,050 | 0,825 |
| Ca | 0,016 | 0,942 | -0,159 | 0,480 | 0,071 | 0,753 |
| P | -0,059 | 0,795 | -0,264 | 0,236 | 0,139 | 0,537 |
| CRP | -0,048 | 0,833 | 0,087 | 0,699 | 0,062 | 0,784 |
| Sedim | 0,010 | 0,969 | 0,245 | 0,313 | 0,313 | 0,192 |

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 4. 2: 5 yıl ve sonrası grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

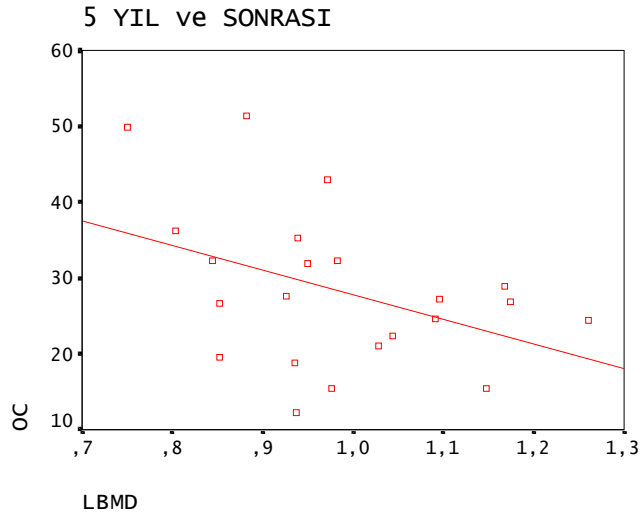
5 yıl ve sonrası grubunda; TBMD ile OC arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). TBMD ile ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 4. 4: 5 yıl ve sonrasında grubunda; TBMD ile OC korelasyonu

5 yıl ve sonrası grubunda; WBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5 yıl ve sonrası grubunda; LBMD ile OC arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). TBMD ile ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 4. 5: 5 yıl ve sonrasında grubunda; LBMD ile OC korelasyonu

| 25-35 yaş | TBMD | | WBMD | | LBMD | |
|-----------|--------|--------------|--------|--------------|--------|---------------|
| | R | p | r | p | R | p |
| OC | -0,233 | 0,324 | -0,030 | 0,902 | -0,500 | 0,025* |
| ucOC | -0,257 | 0,274 | -0,167 | 0,482 | -0,350 | 0,130 |
| % ucOC | -0,118 | 0,621 | -0,222 | 0,347 | 0,059 | 0,806 |
| T.ACP | 0,189 | 0,424 | 0,122 | 0,609 | 0,046 | 0,848 |
| ALP | 0,177 | 0,456 | 0,256 | 0,276 | 0,102 | 0,669 |
| Ca | -0,056 | 0,814 | -0,172 | 0,469 | -0,182 | 0,442 |
| P | 0,129 | 0,588 | 0,184 | 0,437 | -0,006 | 0,980 |
| CRP | -0,081 | 0,734 | -0,175 | 0,461 | -0,155 | 0,513 |
| Sedim | -0,010 | 0,968 | -0,009 | 0,970 | 0,030 | 0,901 |

*

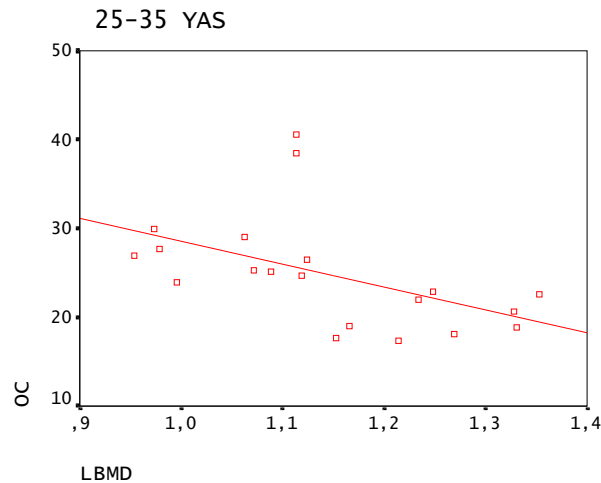
$p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 4. 3: 25-35 yaş grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

25-35 yaş grubunda; TBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

25-35 yaş grubunda; WBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

25-35 yaş grubunda; LBMD ile OC arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p < 0,05$). TBMD ile ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p > 0,05$).



Şekil 4. 6: 25-35 yaş grubunda; LBMD ile OC korelasyonu

| 35-45 yaş | TBMD | | WBMD | | LBMD | |
|-----------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|
| | r | p | r | p | r | p |
| OC | 0,056 | 0,816 | 0,069 | 0,772 | -0,249 | 0,291 |
| ucOC | -0,008 | 0,973 | -0,027 | 0,910 | -0,392 | 0,088 |
| % ucOC | -0,063 | 0,793 | -0,138 | 0,563 | -0,394 | 0,086 |
| T.ACP | 0,377 | 0,101 | 0,239 | 0,310 | -0,079 | 0,741 |
| ALP | 0,287 | 0,220 | 0,301 | 0,197 | 0,147 | 0,535 |
| Ca | 0,160 | 0,501 | 0,240 | 0,307 | 0,130 | 0,584 |
| P | -0,306 | 0,189 | -0,199 | 0,401 | -0,356 | 0,123 |
| CRP | -0,076 | 0,749 | 0,062 | 0,797 | -0,086 | 0,719 |
| Sedim | -0,056 | 0,815 | -0,120 | 0,615 | 0,013 | 0,958 |

Tablo 4. 4: 35-45 yaş grubunda; TBMD-WBMD-LBMD korelasyonları

35-45 yaş grubunda; TBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

35-45 yaş grubunda; WBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

35-45 yaş grubunda; LBMD ile OC, ucOC, %ucOC, T.ACP, ALP, Ca, P, CRP ve sedim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

| | 1-5 yıl | | 5 yıl ve sonrası | | 25-35 yaş | | 35-45 yaş | | P |
|--------|---------|-------|------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|----------------|
| | Ort. | SD | Ort. | SD | Ort. | SD | Ort. | SD | |
| OC | 31,75 | 12,03 | 28,33 | 10,35 | 24,87 | 6,30 | 21,74 | 9,53 | 0,012* |
| ucOC | 2,25 | 1,16 | 1,71 | 0,92 | 1,48 | 0,51 | 1,21 | 0,72 | 0,003** |
| % ucOC | 7,03 | 2,67 | 5,94 | 1,96 | 5,91 | 1,27 | 5,47 | 1,45 | 0,072 |
| T.ACP | 2,86 | 0,51 | 2,66 | 0,44 | 2,42 | 0,58 | 2,69 | 0,76 | 0,129 |
| ALP | 92,35 | 18,06 | 90,45 | 21,26 | 56,20 | 12,55 | 65,25 | 12,78 | 0,001** |
| Ca | 9,71 | 0,44 | 9,67 | 0,39 | 9,69 | 0,26 | 9,45 | 0,30 | 0,089 |
| P | 3,55 | 0,45 | 3,55 | 0,33 | 3,65 | 0,41 | 3,58 | 0,38 | 0,838 |
| CRP | 0,46 | 0,58 | 0,61 | 0,66 | 0,26 | 0,17 | 0,32 | 0,26 | 0,017* |
| TBMD | 0,96 | 0,13 | 0,89 | 0,12 | 0,99 | 0,11 | 0,99 | 0,11 | 0,011* |
| WBMD | 0,76 | 0,14 | 0,65 | 0,14 | 0,90 | 0,09 | 0,89 | 0,14 | 0,001** |
| LBMD | 1,02 | 0,15 | 0,98 | 0,13 | 1,14 | 0,12 | 1,18 | 0,13 | 0,001** |
| Sedim | 25,05 | 12,31 | 23,09 | 12,25 | 15,40 | 10,77 | 12,55 | 4,41 | 0,001** |

*

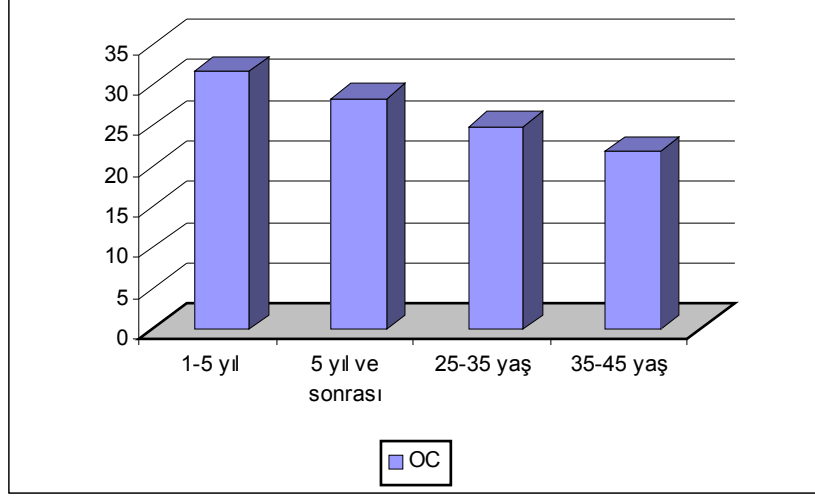
$p<0,05$ düzeyinde anlamlı

**

$p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

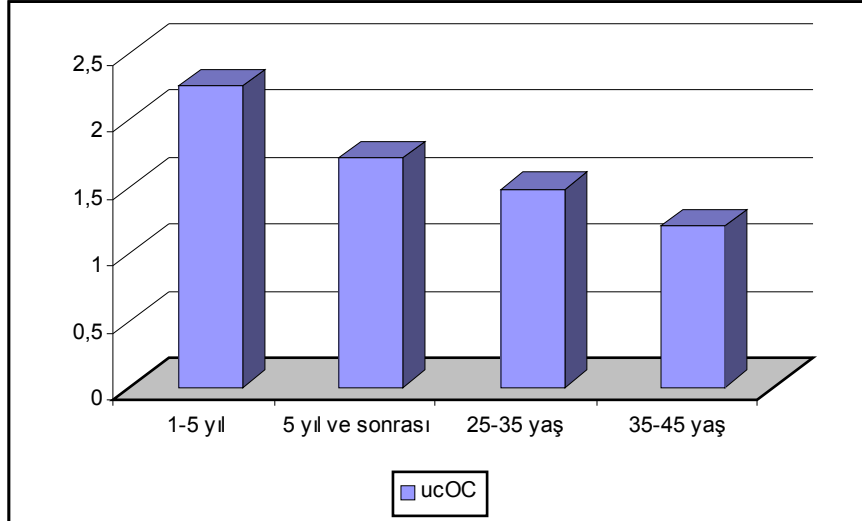
Tablo 4. 5: Gruplara göre karşılaştırmalar

Gruplara göre OC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). “1-5 yıl” grubunda bulunan olguların OC düzeyleri, “35-45 yaş” grubu olguların OC düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 4. 7: Gruplara göre OC dağılımı

Gruplara göre ucOC düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). “1-5 yıl” grubunda bulunan olguların ucOC düzeyleri, “25-35 yaş” grubu olguların ucOC düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0,05$); “35-45 yaş” grubu olguların ucOC düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

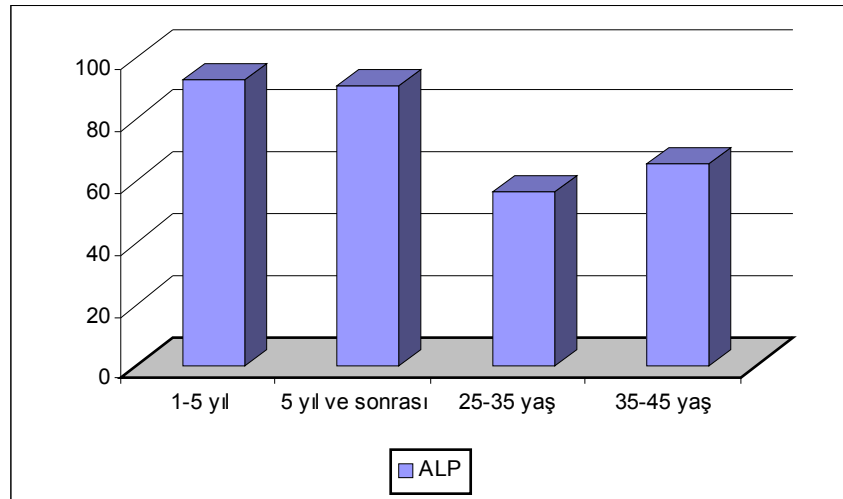


Şekil 4. 8: Gruplara göre ucOC dağılımı

Gruplara göre % ucOC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte; “1-5 yıl” grubunda bulunan olguların % ucOC düzeylerinin diğer gruplardan yüksek olması dikkat çekicidir.

Gruplara göre T.ACP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

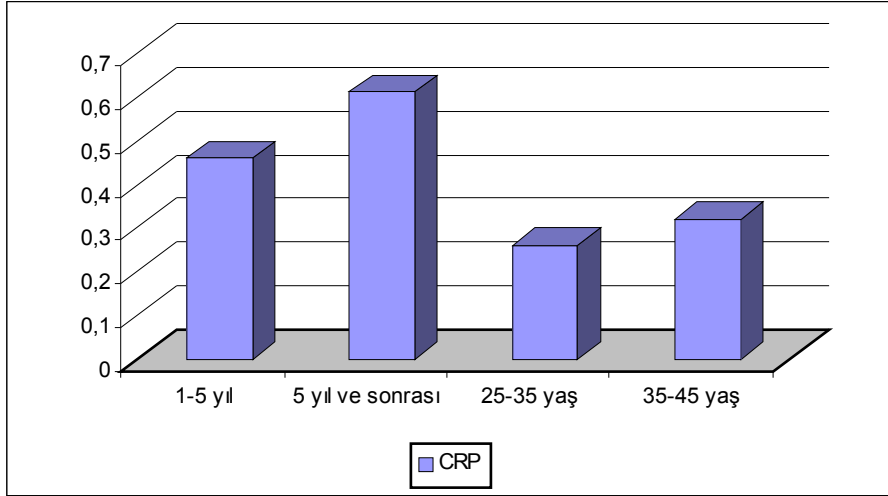
Gruplara göre ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). “1-5 yıl grubu” ve “5 yıl ve sonrası” grubunun ALP düzeyleri; “25-35 yaş” ve “35-45 yaş” grubu olguların ALP düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).



Şekil 4. 9: Gruplara göre ALP dağılımı

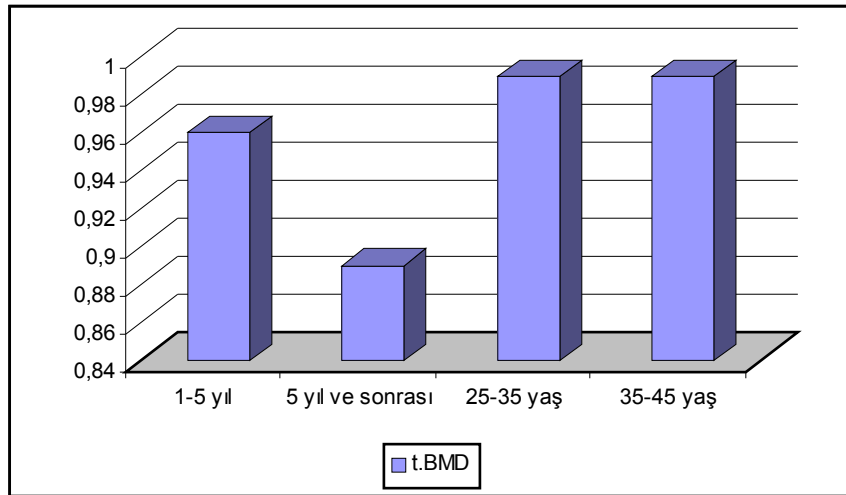
Gruplara göre CA ve P düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplara göre CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). “5 yıl ve sonrası” grubunda bulunan olguların CRP düzeyleri, “25-35 yaş” grubu olguların CRP düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p<0,01$); “35-45 yaş” grubu olguların CRP düzeylerinden anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).



Şekil 4. 10: Gruplara göre CRP dağılımı

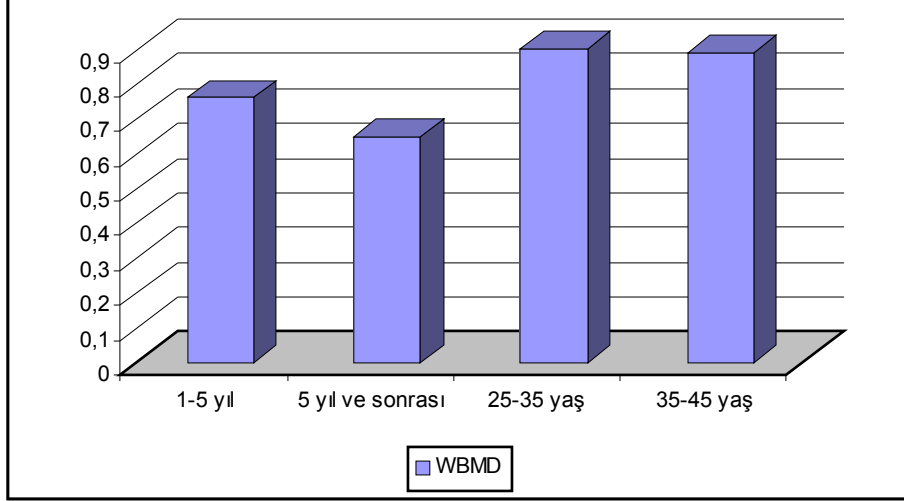
Gruplara göre TBMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). “5 yıl ve sonrası” grubunda bulunan olguların TBMD düzeyleri, “25-35 yaş” grubu ile “35-45 yaş” grubu olguların TBMD düzeylerinden anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).



Şekil 4.11: Gruplara göre TBMD dağılımı

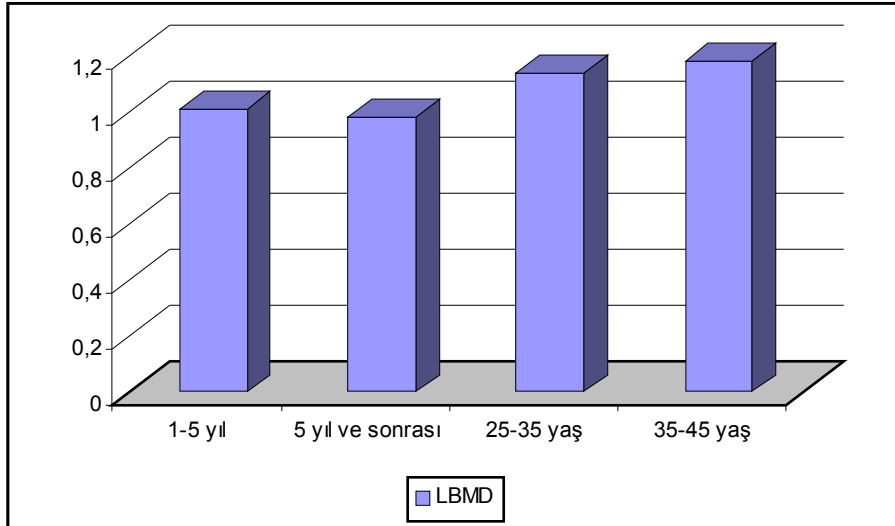
Gruplara göre WBMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). “1-5 yıl” grubunda bulunan olguların WBMD düzeyleri “5 yıl ve sonrası” grubunda bulunan olguların WBMD düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0,05$); “25-35 yaş” grubu ile “35-45 yaş” grubu olguların WBMD düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0,01$). “5

yıl ve sonrası” grubunda bulunan olguların WBMD düzeyleri, “25-35 yaş” grubu ve “35-45 yaş” grubu olguların WBMD düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0,01$).



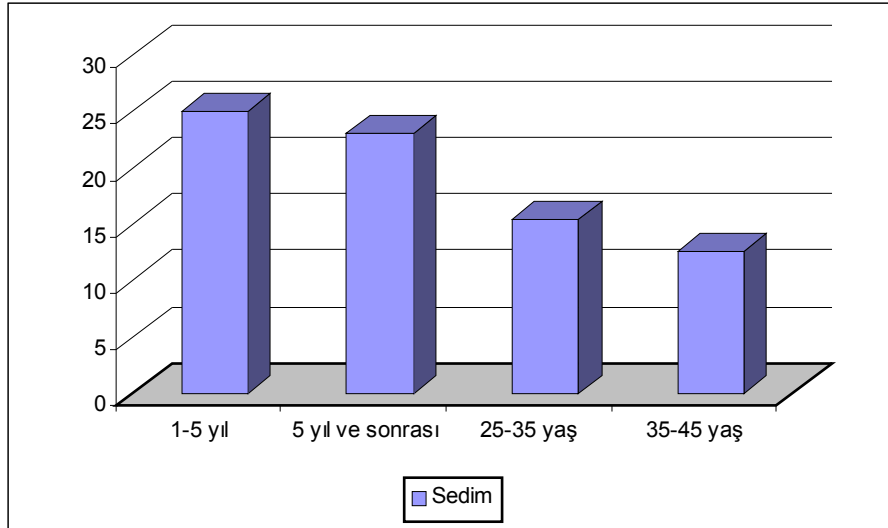
Şekil 4. 12: Gruplara göre WBMD dağılımı

Gruplara göre LBMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). “1-5 yıl” grubunda bulunan olguların LBMD düzeyleri “25-35 yaş” grubu olguların LBMD düzeylerinden anlamlı düzeyde düşükken ($p<0,05$); “35-45 yaş” grubu olguların LBMD düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0,01$). “5 yıl ve sonrası” grubunda bulunan olguların LBMD düzeyleri, “25-35 yaş” grubu ve “35-45 yaş” grubu olguların LBMD düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0,01$).



Şekil 4. 13: Gruplara göre LBMD dağılımı

Gruplara göre sedim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). “1-5 yıl grubu” ve “5 yıl ve sonrası” grubunun sedim düzeyleri; “25-35 yaş” ve “35-45 yaş” grubu olguların sedim düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).



Şekil 4. 14: Gruplara göre sedim

dağılımı

BaSO₄ bağlanma ölçümü için gün-içi presizyon çalışması yaptık;ortalama konsantrasyonları 1.91 ng/ml ve 3.14 ng/ml olan iki farklı serum havuzunu kullanıldı.% CV ler sırası ile; 0.08 ve 0.20 olarak bulundu.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Osteoporoz, en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte; OP ve OP'ye bağlı kırıklar giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. OP hakkındaki epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. BMD, kemik kırık riskini tahminde ve OP'li bireyler ile normal şahısların ayırımı yapmada en değerli araç olmasına rağmen, BMD ölçümleri için tam bir standardizasyon sağlanamamıştır. Ayrıca, BMD ile ancak uzun bir zaman dilimindeki değişimler ölçülebilmekte, tedaviyle meydana gelen değişiklikler derhal izlenememektedir (36,65). Kemik kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılacak diğer bir parametre de, kemik biyokimyasal belirteçleridir. Son yıllardaki iskelet patolojilerini değerlendirmede kullanılan analit spekturumu genişlemiştir. Bunlar non-invaziv, karşılaştırmalı olarak ucuz, metabolik kemik hastalığının teşhisinde ve tedavisinin takibinde yararlı araçlardır (104).

Metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde, kemik turnover belirteçlerinin kullanılmasına artan bir ilgi vardır. Klinikte; kırık riskinin belirlenmesinde, BMD ölçümlerinin tamamlayıcısı olarak, bazı metabolik osteopatilerin teşhisinde, tedavi tercihinin yapılmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak kemik biyokimyasal belirteçlerinin analitik ve biyolojik değişkenliklerinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (105).

BMD ölçümleri kemik dokusunun statik durumunu yansıtırken, biyokimyasal kemik belirteçleri dinamik durumu yansıtmaktadır. Biyokimyasal kemik belirteçlerinin kemik kitlesi ölçümleri ile beraber kullanılması, OP risk değerlendirmesini daha etkin hale getirebilir (106).

Bu çalışmada, öncelikle OC ve ucOC'nin; BMD ile olan uyumu ve yaş grupları arasındaki değişimi incelendi. ucOC ölçümleri için daha önceki çalışmalarda: ucOC EIA (Takara Biomedicals), hidroksiapatit bağlanma ölçümü ve benzer şekilde BaSO₄ bağlanma ölçümlerinin kullanıldığını görülmektedir. Bu çalışmada, BaSO₄ ile OC ve ucOC ayırımı yapıldı. Ayırım için optimum BaSO₄ konsantrasyonunu belirlemek için, aynı serum havuzu kullanılarak, farklı BaSO₄ konsantrasyonlarıyla ölçümler yapıldı. Optimum BaSO₄ konsantrasyonundan kastedilen, nonspesifik bağlanmaya izin vermeyecek, öte yandan tüm gamma karboksi glutamat kalıntısının bağlanmasını sağlayacak konsantrasyonudur. 300 µl serumu, 100 mgr BaSO₄ ile iki OC fraksiyonunu

birbirinden ayırmak için karıştırdığımızda, elde edilen ucOC düzeylerinin anlamlı değişmediğini gözlemlendi. Bu sebeple sözü edilen miktarlar ölçüm için kullanıldı.

BaSO₄ ile bağlanma ölçüm yöntemi kullanılarak hasta gruplarında OC ve ucOC ayırımının yapıldığı bir çalışmaya rastlanmadı; fakat OC ve ucOC standartları kullanılarak yöntem değerlendirmesine yönelik çalışmalar mevcuttu. Sokoll ve ark.ları, gamma karboksile glutamat kalıntısı içeren ve içermeyen OC'in hidroksiapatit ve BaSO₄ ile bağlanma ve nonspesifik bağlanma oranlarını saptamak üzere, bir karşılaştırma çalışması yapmışlardır. BaSO₄ bağlanma yöntemi ile elde edilen, ucOC değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç Delmas ve ark.larının, yapmış olduğu çalışma ile uyumludur. Delmas ve ark.ları sözü geçen çalışmalarında, ucOC'nin hidroksiapatite, %50 oranında non-spesifik bağlandığını bildirmişlerdir (107,108).

P. Vergnaud ve ark.ları, dokudan saflaştırarak elde ettikleri, total OC ve ucOC düzeyleri belli standartlarla yaptıkları, hidroksiapatit ve BaSO₄ ile çöktürme karşılaştırma çalışmasında, bağlanma yönünden genel bir uyum tespit etmişlerdir. Farklı üretici firmaların hidroksiapatit ve BaSO₄ ürünlerinin farklı çöktürme performansına sahip olduklarını bildirmişlerdir(109).

Çöktürmede BaSO₄ kullanılan bu çalışmada, premenapozal (n=40), postmenapozal (n=42) olgularda yapılan çalışmada tüm grupların ortalama OC ve ucOC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.012, p=0.003). Her iki parametre için de postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre daha yüksek değerler elde edildi. Postmenapozal dönemde "1-5 yıl" arası, "5 yıl ve sonrası" gruptan ve premenapozal dönemde ise 25-35 yaş arası, 35-45 yaş arası grup değerlerinden daha yüksek OC ve ucOC düzeyleri gözlemlendi. Gruplara göre % ucOC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0.05). Bununla birlikte postmenapozal "1-5 yıl" grubunda bulunan kadınların % ucOC düzeylerinin diğer gruplardan yüksek olduğu gözlemlendi.

Price ve ark.ları, kemiğin yıkım belirteçleri üzerine menapozun etkilerini araştırmış ve bu belirteçlerin menapozda arttığını göstermişlerdir (110).

Plantalech ve ark.ları, serum total OC seviyelerinin postmenapozal kadınlarda ve yaşlı kadınlarda premenapozal kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Serum ucOC seviyeleri premenapozal kadınlarla karşılaştırıldığında, menapoz sonrasında hafifçe, yaşlı kadınlarda ise belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir.

ucOC, total OC'nin yüzdesi olarak ifade edildiğinde, premenapozal kadınlara göre yaşlı kadınlarda belirgin olarak arttığı fakat erken premenapozal dönemde belirgin bir artış olmadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışma da ise, özellikle erken postmenapozal dönemdeki değerlerin daha yüksek bulunmuştur.

G. Liu ve ark.ları, 60 yaş üzeri kadınlarda serum total OC ve ucOC düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Total OC'deki artışın, kemiğin yeniden yapılanmasındaki yaşa bağlı artış olabileceği, ucOC düzeylerindeki artışın ise, Vitamin K düzeyinin yaşa bağlı azalışının yansıması nedeniyle olduğunu düşünmüşlerdir (111).

Bu çalışmada, gruplar arası total BMD, WBMD ve LBMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). "5 yıl ve sonrası" grubunda her 3 değerinde de diğer gruplardan daha düşük olduğu görüldü. Total BMD ölçümlerinde tüm vaka grupları arasında istatistiksel olarak en anlamlı ilişki vardı.

Garnero ve ark.ları, BMD'deki değişim hızı ve kemik döngüsünün optimal olarak değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmalarında premenapozal aralıkların üst sınırını aşan değerlere sahip olan postmenapozal olguların, normal seviyeli olgulara göre 2-6 kat daha fazla kemik kayıp hızına sahip olduklarını rapor etmişlerdir (97).

Knapen M. ve ark.ları, 20-90 yaş arası kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, menapozun ilk 10 yılı içerisindeki kadınlarda serum % ucOC ve femura ait BMD değerleri arasında güçlü ve ters bir ilişki elde etmişlerdir (112).

Szulc P. ve ark.ları, yüksek serum ucOC düzeyleri ile femura ait düşük BMD değerleri arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır (113).

Her yaş grubu kendi içerisinde, BMD değerleri ve ölçümü yapılan biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki açısından incelendiğinde, 25-35 yaş grubunda LBMD ve OC, postmenapozal "1-5 yıl" grubunda LBMD ve ALP, "5 yıl üzeri" grupta TBMD ve LBMD ile OC arasında negatif yönlü; postmenapozal "1-5 yıl" grubunda TBMD ve WBMD ile fosfor arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edildi.

Bu çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde: yöntemin doğru bir ayırım yaptığını varsayarsak, erken postmenapozal olgularda en yüksek OC ve ucOC değerlerinin bulunması, hızlı kemik kaybının bu dönemde görülmesini açıklayabilir. Bu gözlemimiz bize, BMD ile henüz değerlendirilemeyen değişikliklerin takibinde, OC ve ucOC

değerlerini kullanılabileceğimizi düşündürmektedir. 25-35 yaş grubunda görülen yüksek OC ve ucOC değerler ise, kemik kitlesindeki artışın devam etmesi ile ilişkili olabilir.

OC ile ucOC ayırımındaki başarısının değerlendirilmesi, yani yöntemin doğruluğundan emin olabilmek için, kullandığımız BaSO₄ bağlanma ölçüm yönteminin eş zamanlı olarak, hidroksiapatit bağlanma ve ucOC EIA (Takara Biomedicals) ölçümleri ile karşılaştırılması daha kesin sonuçlara ulaşmaya imkan verecektir, düşüncesindeyiz.

6. ÖZET

OP'nin teşhisinde en yararlı araç olan BMD ile, birlikte biokimyasal kemik belirteçlerinin kullanımına ilgi giderek artmaktadır. Bu çalışmada OC ve ucOC'nin; BMD ile olan uyumu ve yaş grupları arasındaki değişimi inceledik.

OC ve ucOC'nin ayrımı için BaSO₄ bağlanma ölçüm yöntemini kullandık. Bu yöntem; OC ve ucOC'nin, BaSO₄ 'a farklı afinitelere sahip olmasından faydalanarak, işlemler sonrası ucOC 'nin, supernatantta kalması ilkesine dayanır.

Premenapozal (n=40) ve postmenapozal (n=42) olguları ikiye gruba ayırdık. 25-35 yaş arası birinci premenapozal grubu, 35-45 yaş arası ikinci premenapozal grubu ;1-5 yıllık menapoz sonrası dönem erken postmenapozal grubu, 5 yıl ve üzeri menapoz sonrası geç postmenapozal grubu oluşturmaktaydı.

5 yıl ve üstü grubunda ; TBMD ve LBMD değerleri ile OC arasında negatif korelasyon bulundu ($p>0.05$). Ayrıca 25-35 yaş grubunda LBMD ile OC arasında negatif ilişki bulundu ($p>0.05$).

Yaş grupları arasında karşılaştırdığımızda: OC düzeylerinde anlamlı farklılıklar görüldü ($p>0.05$); en yüksek değerler erken postmenapozal, ikinci yüksek değerler geç postmenapozal dönemde görüldü.

Benzer şekilde ucOC düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar görüldü ($p>0.05$); en yüksek değerler erken postmenapozal, ikinci yüksek değerler geç postmenapozal dönemde görüldü.

% ucOC değerlerinde ise, istatistiksel olarak farklılık bulunmamakla birlikte, erken postmenapozal olgulardaki değerlerin, diğer gruplardan yüksek olması dikkat çekicidir.

Bu gözlemlerimiz bize, BMD ile henüz tespit edilemeyen değişikliklerin takibinde, OC ve ucOC değerlerini kullanılabileceğimizi düşündürmektedir.

Kullandığımız BaSO₄ bağlanma ölçüm yönteminin, OC ile ucOC ayrımındaki başarısının değerlendirilmesi için; hidroksiapatit bağlanma ve ucOC EIA (Takara Biomedicals) ölçümleri ile karşılaştırılması gerekmektedir.

7. SUMMARY

The interest in the use of biochemical bone markers with BMD which is the most useful tool in diagnosis of OP is gradually rising. We observed the trend and variation of OC and ucOC with BMD among the age categories.

We used BaSO₄ binding measurement method for difference of OC and ucOC. This method is based on the theory of remaining ucOC in supernatant. Because OC and ucOC have different affinities.

We separated premenopausal (n=40) and postmenopausal (42) women into two groups. The group including the ones between the age of 25-35 was the first premenopausal group, the group including the ones between the age of 34-45 was the second premenopausal group, the group including the ones 1 to 5 years after the menopause was the early postmenopausal group, the group including the ones more than 5 years after the menopause was the late postmenopausal group.

We observed negative correlation between the values TBMD and LBMD and OC in the group including ones more than 5 years after menopause. And, it is observed negative correlation between LBMD and OC in the age between 25-35.

When we compare the age groups, we found meaningful differences. The highest scores were observed in the early postmenopausal period, the second highest scores were observed in the late postmenopausal period.

Similarly, meaningful differences in ucOC levels among the groups were observed. The highest scores were observed in the early postmenopausal period, the second highest scores were observed in the late postmenopausal period.

Although there is no statistical difference in the % ucOC values, it is important that values of the early postmenopausal women are higher than the values of the others.

Our observations show us that we can use the OC and ucOC values for following the differences that were not established by the BMD.

The BaSO₄ binding measurement method that we used must be compared to the hydroxyapatite and ucOC EIA (Takara Biomedicals) for evaluating the success of the OC and ucOC difference.

8. KAYNAKLAR

1. Conference Report. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. 1993;94:646-650
2. Mohammad Masud Iqbal, MD, MPH, MSPH: Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *South Medical Journal* 93(1):2-18, 2000
3. Michael A. Bolognese, MD: Effective Pharmacotherapeutic Interventions for the Prevention of Hip Fractures. *Medscape*, 2002
4. Gülbaba R G, Gülbaba J T. Postmenopozal Osteoporozda Dört Üriner Marker İle Kemik Rezorpsiyonunun Tayini. *Osteoporoz Dünyasından*. 1997;2:279-282
5. Garnero P, Rendu E S, Chapuy M C. Increase bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;3:337-349
6. Christiansen C, Lindsay R. Estrogens, bone mass and preservation. *Osteoporosis International*. 1991;1:7-13
7. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1993;7:3 459-477
8. Luisetto G, Zangari M, Tizion L, Nardi A, Ramazzino E, Galuppo P. Influence of aging and menopause in determining vertebral ve distal forearm bone loss in adult healthywomen. *Bone and Mineral*. 1993;22:9-25
9. Ross P D, Davis J W, Epstein R S, Wasnich R D. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114:919-923
10. Kanis J A, Melton L J, III, Claus Christiansen, Johnston C C. The Diagnosis of Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1994; 9:8 1137-1140
11. Wasnich R D, Ross P D, Heilburn L K, Vogel J M. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *American Journal of Obstetric Gynecology*. 1985; 153:7 745-751
12. Seeley D G, Browner W S, Nevitt M C, Scott J C. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Annals of Internal Medicine*. 1991; 115:837-842
13. Detection and Clinical Issues in Testing. American Medical Association Congress Managing Osteoporosis (part one)

14. Clifford J. Rosen, MD; Alan Tenenhouse, MD: Biochemical markers of bone turnover. *Postgraduate Medicine* 104(4):101-14, 1998
 Juliet E. Compston, Clifford J. Rosen:Osteoporosis. Fast Facts, third edition, Health Press Limited,2002
15. Juliet E. Compston, Clifford J. Rosen:Osteoporosis. Fast Facts, third edition, Health Press Limited,2002
16. Fawcett, D.W.:A text book of histology (12 th edition).Chapman Hall, New York USA, 194-233, 1994
17. Junquera, C. L.,Carneiro,J., Kelley, R. O. :Basic histology (8 th edition), Appleton Lange, Stanford,Connecticut,USA, 132-151, 1995
18. Rodan, G. A.,Martin, T. J. :Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption:a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 33: 349-351, 1981
19. Domaniç Ü., Göksan B. Osteoporoz 2000;28-29
20. Bekker, P. J. , Gay, C. V. :Characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. *J. Bone Miner Res.* 5:569-579, 1990
21. Key, L. L. ,Rirs, W. L. ,Tavlor, R. G., Havs B. D. ,Pitzer B. L. :Oxygen derived free radicals in osteoclast: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction.*Bone* 11:15-19, 1990
22. Oursler, M. J., Li, L., Osdoby, P.: Characterizations of an osteoclast membrane protein related superoxide dismutase. *J. Bone Minner Res.* 4 (Suppl) :591 A,1989
23. Weinreb, M.,Rodan G. A., Thompson D. D.: osteopenia in the immobilized rat h,nd limb is associated with incresed bone reseption and edcreased bone formation.*Bone* 10:187-194,1989
24. Stern P. H., Statopoulos V. M.,Shankar G.;Second messengers in thrombin stimulated bone resorption.*J. Bone Miner. Res.* 5:443-449,1990
25. Lorenzo J. A.; Sousa S.;phorbol esters stimulate bone resorption in fetal rat long bone cultures by mechanisim independent of prostoglandin synthesis.*J. Bone Miner. Res.* 3:63-68, 1998

26. Lerner U. H., Ransjo M.,Klaushofer K.,Norander H., Hoffman O., Peterlik M.: Comparasion between the effects of forskolin and calcitonin of bone resorption and osteoclast morphology in vitro.Bone b10:377-378, 1990
27. Domaniç Ü., Göksan B. Osteoporoz 2000;28-29
28. Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1999; 9:2
29. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? Osteoporosis Int. 1997; 7; 1-6
30. Hahn BH. Osteopenic bone disease. Mc Carty D, Koopman WJ, ed. Arthritis and allied conditions. Philadelphia-London: Lea Febiger, 1993: 1927-55
31. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bülteni 1993; 1:73-7.
32. Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III. Clinical spectrum. Riggs BL, Mellton LJ III, ed. Osteoporosis, 2nd ed. Philadelphia-New York:Lippincott-Raven, 1995:205-24.
33. Sarah L Morgan, Kenneth G Sarag, Bruce A Julian, Harry Blair. Osteopenic Bone Diseases. Arthritis and Allied Conditions. 14th Edition vol 2 p:2449-2496
34. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1997; 7:390-406
35. Norman ME. Juvenil osteoporosis. An official publication of the American Society for Bone and Mineral Metabolism Research, ed. Primer on the metabolik bone diseases and disorders of mineral metabolism.New York:Raven Press Ltd. 1993:245-8
36. Eryavuz, Sarıdoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(Ed). Osteoporoz. Ank.2001
37. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285: 320-323
38. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996, 11: 1010-1018.
39. Eryavuz, Sarıdoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(Ed). Osteoporoz. Ank.2001

40. Fox K M, Cummings S R, Nevitt M C, Black D M. Intertrochanteric and femoral neck fractures have different risk factors. *J. Bone Miner Res.* 1995,10: suppl 15, 170
41. Cooper C, Oneill T W, Silman A. The Epidemiology in Vertebral Fractures. *Bone* 1993; suppl 589-597
42. Nevitt M C. Epidemiology of Osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.*1994; 20:535-561
43. Parson Tj, Prentice A, Smith EA, Cole TJ and Compston JE: Bone mineral mass consolidation in young British adult. *J Bone Miner Res.* 1996;11:264-274
43. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR and Kimmel DB: Bone gain in young adult women. *JAMA*, 1992; 268: 2403-2408
44. Woolf AD. Osteoporosis. London: Martin Dunitz, 1994.
45. Tanakol Refik. Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*
46. Harper KD, Weber JJ. secondary Osteoporosis Diagnostic Considerations. *Endocrinology And Metabolizm. Clin Nort Am* 1998;2:325-347
47. Rizzoli R, Bonjour JP: Determinants of peak bone mass and mechanism of bone loss. *Osteop int.* 1999;9:17-23
48. Rodan AG, Rodan S B. The Cells of Bone. *Osteoporosis Lippincott-Raven, Philadelphia.* 1995;1-40
49. Öncel Füsün S. Osteoporozda Klinik Bulgular. Gökçe Kutsal Y (Ed). *Osteoporoz. İst* 1998: 73-80
50. Cantürk F. Osteoporozda Klinik Bulgular. Gökçe Kutsal Y.(Ed) *Osteoporoz. İst* 2001: 93-98
51. Buck Walter J A, Glimcher M J, Cooper R R: Bone Biology. *J. Bone and Joint Surg* 1995; 77 A:1256-1289
52. Overgaard K, Hansen M A, Riis B J, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. *Calcified Tissue Int.* 1992;50:30-35
53. Nuti R, Martini G. Measurements of bone mineral density by DXA total body absorptiometry in different skeletal sites in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 1992; 13:173-178

54. Lunar News. Lunar Corporation , ABD
55. Cooper C, O'Neill T, Silman A (on behalf of the European vertebral osteoporosis study group). The Epidemiology of Vertebral Fractures. *Bone*. 1993; 14: 89-97
56. Resnick D, Niwayama C C. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Vol 4. 1998; 2054-2068
57. Faulkner KG: Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(1): 81-99
58. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: The Evaluation of A Scientific Term. *Osteoporosis Int*. 1992; 2:164-167
59. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20:3, 535
60. Sinaki M: Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL, ed. *Physical Medicine & Rehabilitation*, Philadelphia: Saunders, 2000:894-912.
61. Wahner HW, Fogelman I. *The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice*. Cambridge University Press, 1995.
62. Kelley W N, Harris E D, Ruddy S, Sledge C B. *Textbook of Rheumatology*. 1993; vol.2: 1593-1609
63. Glen M Blake, Ignac Fogelman M D, FRCP: Applications of Bone Densitometry for Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1998; 6:27-2
64. Editors in chief: R. Lindsay, Pierre J Meunier. *European Congress on Osteoporosis*. 1998, Berlin. *Osteoporosis Int*. 1999;9 supp 2
65. 1-Jhon A Kanis :Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk .*The Lancet* vol 359 June 1 ,2002 :1929-1936
66. Editors in chief: R. Lindsay, Pierre J Meunier. *European Congress on Osteoporosis*. 1998, Berlin. *Osteoporosis Int*. 1999;9 supp 2
67. Lane J M. Pathologic fractures in metabolic bone disease. *The Orthopedic Clinics of North America*. 1990; 51-61, 143-150
68. Ryan P J, Blake G M, Hard R, Parker J, Fogelman I. Spine and femur BMD by DXA in patients with varying severity spinal osteoporosis. *Calcified Tissue Int*. 1993; 52:263-268

69. Chen Z, Maricic M, Lund P, Tesser J, Gluck O. How the New Hologic Hip Normal Reference Values Affect the Densitometric Diagnosis of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1998; 8:423-427
70. Kanis J A, McCloskey E V, Takats D, Pande K. Assesment of Bone Mass, Quality and Architecture. *Osteoporosis Int.* 1999 suppl 2:24-28
71. Eastell R. Assesment of Bone Density and Bone Loss. *Osteoporosis Int.* 1996; 6
72. Gökçe Kutsal Y. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz. *İst* 2001; 81-103
73. Chatterton B, Schultz C. Bone Densitometry. A User's Guide with Notes on Investigation and Management of Osteoporosis. Nov. 1997
74. Rizzoli R, Slosman D, Bonjour J P. The role of dual energy x-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *The Ame J. Of Medicine.* 1995; 98:33-36
75. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-23
76. Sindel D. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemler. *Prospect Tıp Derg* 1998;2:143-7
77. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemler. Osteoporoz Gökçe Kutsal Y (Ed) *İst* 2001s:104-118
78. Karaoğlan B, Saraçoğlu M, Tetik S, Özet S, Erdem R, Koca I.: Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda serum Ca, P, Alkalem fosfataz, idrar Ca ve kreatinin değerleri, *Osteoporoz* 1996;30:103-105
79. Arch K, Taylor sandra A, Leuken, Cesar Liberati, David J. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of bone metabolism. *Rheumato. Disease Clin North Ame.* 1994; vol.20, no:3;589-607
80. Ketowicz M A, Klee G G, Kao P C, et all. Relation-ship between serum intact parathyroid hormone concentrations and bone remodelling in type I osteoporosis: Evidence that skeletal sensitivity is increased. *Osteoporosis Int.* 1990; 1:14
81. Singer R F: Metabolic Bone Disease. In *Endocrinology and Metabolism* Ed: Felig Philip, Boxtor John D, Lawrance A. Third Edition 1995; p:1530-41
82. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1995;32:244-60

83. Delmas PD, Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam. Netherlands: Elsevier Science BV, 1996:191-204.
84. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-23
85. Seibel MJ, Robins SP, Blezikian JP. Markers of bone metabolism. In: Becker KL, editor. Principle and practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Company. 1995:498-508
86. Eastell R. Assessment of Bone Density and Bone Loss. *Osteoporosis Int.* 1996; 6
87. Colford J., Sailer D., Langham C.,: Five osteocalcin assay compared tracer specificity, fragment interference and calibration. *Clin. Chem.* 1997;43:1240-1
88. Garnero P., Grimux M., Sequin P., Delmas P. D. : Characterization of immunoreactive forms of osteocalcin generated in vivo and in vitro. *Bone Miner Res.* 1994;92:255-264
89. -Neil C Binkley, Diane C Krueger, Jean A Engelke, Andre L Foley, and Jhon W Suttie: Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated
90. P. Vergnaud, P. Garnero, P. J. Meunier, G. Beart, K. Kamilhagi and P. D. Delmas. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women :the EPIDOS study. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 82 No:3 719-724
91. Alison J. Lee, S. Hodges, R. Eastell: Measurement of osteocalcin. *Ann. Clin. Biochem* 2000;37:432-446
92. Garnero P, Delmas P D. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Vol 27 N:2 June 1998
93. R. Swaminathan. Biochemical Markers of Bone Turnover. *Osteoporoz Dünyasından.* 1999;s:140-146
94. Risteli L., Risteli J.: Biochemical markers of bone metabolism. *Annals of Med* 1993;25:385-93

95. Smodsrod B.,Melkko B.,Risteli S.Circulating carboxy terminal propeptide of type 1 procollagen is cleared via the mannose reseptor in liver endothelial cell. *Biochem J.* 1990;271:345-50
96. Garnero p, Shih W J, Gineyts E, et al: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:1693-1700
97. Garnero P,Sornay-rendu E, Duboef F,et al:Markers of bone turnover predict postmenaposal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study.*J Bone Miner Res* 14:1614,1999
98. Jensen JEB, Sorensen HA, Kollerup G, Jense LB, Soresnen OH.Biological variation of biochemical bone markers.*Scand J Clin Lab Invest* 1994;54(suppl 219):36-9
99. A.C. Looker, D.C. Bauer,C. H. Chesnut III, C.M. Gundberg, M.C. Hochberg, G. Klee, M. Kleerekoper, M. B. Watts and N. H. Bell.Clinical use of biochemical markers of bone remodelling:Current status and future directions. *Osteoporosis Int.* (2000) 11:467-480
- 100.Michiyoshi Taga, Kazuhiro Shirashu, Hiroshi Minaguchi. Changes in Urinary Excretion of Type-I Collagen Cross-Linked C-Telopeptide and N-Telopeptide in Perimenopausal Women: *Hormone Research* 1998;49:86-90
- 101.Garnero P, Delmas P D. New developments in Biochemical Markers for Osteoporosis. *Calcified Tissue Int.* 1996; 59, suppl 1:32-9
- 102.P.D Delmas, R.Eastell, P. Garnero, M J Seibel. The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2000. suppl:6
- 103.Moro L, Mucelli R S P, Gazzarini C, et al. Urinary -1 galactosyl-Ohydroxylysine (GH) as a marker of collagen turnover of bone *Calcified Tissue Int*1988; 42:87-90
- 104.Seibel M. J. Biochemical markers of bone remodeling .*Endocrinol Metab Clin N Am*32 (2003)83-113
- 105.Woitge H. W. And Seibel J. M. Biochemical markers to survey bone turnover. *Rheumatic Disease Clinics of North AMERICA* vol: 24 no:1 2-2001
- 106.Garnero P., Delmas P. D. Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* vol:26 no:4 10-1997

107. Lori J. Sokoll, M. E. O'Brien, M. E. Camilo, and J. A. Sadowski
Undercarboxylated Osteocalcin and development of a method to determine
vitamin K status. *Clin. Chem.* 41/8, 1121-1128 (1995)
108. Merle B, Delmas PD. Normal carboxylation of circulation osteocalcin (bone
glu-protein) in Paget disease of bone. *Bone Miner* 1990; 11: 237-45
109. C. M. Gundberg, S. D. Nieman, S. Abrams and H. Rosen. Vitamin K status and
bone health: An analysis of methods for determination of ucOC. *The Journal of
Clinical Endocrinology and metabolism* vol:83, No:9 3258-3266
110. Price P. A., Williamson M. K., Lothinger J. W. .Origin of vit. K dependent bone
protein found plasma and its clearance by kidney and bone. *J. Biol. Chem.* 256:
1270-6, 1981
111. G. Liu, M. Peacock. Age related changes in serum ucOC and its relationships
with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue int.* (1998) 62:
286-289
112. Knapen MH, Nieuwenhuijzen-Kruseman AC, Wouters RSME, Vermeir C.
1998 Correlation of serum OC fractions with bone mineral density in women
during the first 10 years after menopause. *Calcif Tissue Int* 63: 375-379
113. P. Szulc, M. C. Chapuy, P. J. Meunier, and P. D. Delmas. Serum ucOC is a
marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J. Clin. Invest* vol 91, april
1993, 1769-1774