

T.C.  
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Ortopedi ve Travmatoloji  
Anabilim Dalı

**BİYOKİMYASAL KEMİK YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİ  
OSTEOPOROZUN ERKEN TANISINDA KULLANILABİLİR Mİ?**

Dr. Salih ŞENTÜRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan GÜNDEŞ

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2008**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ .....	2
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL METOD .....	12
BULGULAR .....	15
TARTIŞMA .....	24
ÖZET.....	26
SUMMARY .....	27
KAYNAKLAR.....	28

## ÖNSÖZ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan Gündeş ve bir önceki anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Metin Türkmen olmak üzere;

Eğitimim süresince yetişmemde katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Tuğrul Alıcı'ya, Op. Dr. Baransel Saygı'ya, Op. Dr. Sinan Kılıç'a, tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimi ile beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fehime Benli'ye;

hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Salih ŞENTÜRK

İSTANBUL 2008

## GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma olarak tanımlanır. Daha geniş açılımı ile osteoporoz; birim hacme düşen kemik kütlesinde azalma, kemik dokusunun mikro mimarisinin ve kemik kalitesinde bozulma sonucu kırılabilirliğinin artması ile tanımlanan sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz çok sayıda kadın ve erkeği etkileyen, kronik ve en sık gözlenen metabolik kemik hastalığıdır<sup>(63)</sup>. Tanının kırık oluşumu sonrası konulması önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir<sup>(54, 5)</sup>. Osteoporozu önemli bir toplum sağlığı sorunu haline getiren önlenebilir kırık ve sonrası morbidite ve mortalite ile olan bağlantısıdır<sup>(29, 32)</sup>. Osteoporoz, kemik dokusunda ilerleyici kayıp anlamına gelir ve artan yaş ile birlikte daha sık görülür<sup>(14, 30)</sup>.

Osteoporozun klinik ve fizyopatolojik özellikleri kadınlarda ve erkeklerde benzerlikler göstermekle beraber bazı önemli farklılıklar söz konusudur<sup>(18)</sup>. Menopoz sonrası osteoporozda hızlı kemik kaybına yol açan en önemli faktör yumurtalık fonksiyonlarının azalması sonrası östrojen hormonu yetersizliğidir. Kırık epidemiyolojisi kemik yoğunluğundaki azalma ile benzer eğimler takip eder<sup>(30)</sup>. Yaklaşık olarak kadınların %40-50 kadarı hayatları boyunca osteoporozla bağlı kırıklarla karşılaşmaktadırlar<sup>(49)</sup>. Kadınlarda kemik kaybı menopozu takip eden yıllarda hızlıyken, 65-70 yaşlarındaki kadın ve erkeklerde bu hız aynı orandadır<sup>(30)</sup>.

Senil osteoporozda ise kalsiyum emiliminde azalma ve D vitamini eksikliği ön plandadır<sup>(49)</sup>. Kalsiyum emilimi yaşla birlikte her iki cinsten de azalır. Erkeklerde maksimum kemik kütlesinin kadınlardan daha fazla olması, menopoz eşdeğeri bir süreç yaşanmaması ve daha büyük kemiklere sahip olmaları nedeni ile osteoporoz sıklığının kadınlardan daha az olduğu düşünülmektedir<sup>(57)</sup>. Erişkin erkeklerde ilerleyen yaş ile birlikte kortikal kemik kütlesi lineer bir azalma halindedir. Bu süreç kadınlardaki kadar hızlı değildir, çünkü erkeklerde menopozal kayıp yoktur. Ancak yaşlanma ile oluşan kemik kaybı kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta oluşur<sup>(31)</sup>. Her iki cinsten de görülen yaşa bağlı kemik mineral yoğunluğunda azalma kırık prevalansındaki artış ile ilişkilidir<sup>(49)</sup>. Erkeklerde kemik yoğunluğu ve kemik kütlesi ile ilgili yapılan çalışmalarda 30-35 yaş sonrası her dekad için kortikal bölge kemik mineral içeriğinde %7-12 kadar azalma olduğu tespit edilmiştir<sup>(41, 56)</sup>. Erkeklerin yaşamları boyunca osteoporozla bağlı kırık oluşma riski %8,3'tür ve bunların da %30'u kalça kırığıdır<sup>(40)</sup>. Genel olarak erkeklerde osteoporoz olasılığı düşünülmediğinden gözden kaçabilmektedir<sup>(60)</sup>. Osteoporoz kırık oluşana kadar sessiz seyrettiği için risk faktörü taşıyan ve osteoporozu bulunan erkeklerin belirlenememesi kırık sonrası morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır<sup>(31)</sup>.

Bu kişilerin erken tanısı osteoporozla ilgili kırıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasını mümkün kılabilir<sup>(12)</sup>.

Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinin yanı sıra kemik döngüsünü saptayan biyokimyasal göstergelerden de yararlanır<sup>(22, 52)</sup>. Osteoporozun tanısında ve tedavisinin takibinde altın standart olarak kabul edilen kemik yoğunluk ölçümlerinden faydalanılır. Ancak bu yöntemler biyokimyasal belirteçlere oranla tedaviye verilen cevap hakkında daha geç bilgi verirler<sup>(23)</sup>. İlk defa doktora başvuran bir kişide kemik mineral yoğunluğu ölçülerek hızlı ya da yavaş kemik kaybı olduğunu anlamak mümkün değildir. Ayrıca kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek hastaları belirlemek, tedavi tipini seçmek amacıyla da kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinden yararlanır<sup>(24)</sup>.

Kemik yoğunluğu ölçümü, belirli bölgelerdeki mineral yoğunluğunu ölçtüğü için osteoporozla genel bir bakış açısı ile yaklaşamaz<sup>(42)</sup>. Osteoporoz riski altındaki hastalar biyokimyasal kemik belirteçleri ile erken dönemde tanınabilirler<sup>(25)</sup>. Sonuç olarak biyokimyasal kemik belirteçlerinin osteoporoz tanısında ve tedavinin izlenmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir<sup>(59)</sup>. Bir diğer önemli avantajı ise uygulanan testlerin hasta açısından risk taşımamasıdır.

Osteoporozun kırık oluşana kadar klinik olarak sessiz seyrettiği bilinmektedir. Geç dönemde kendisini klinik olarak ani kırıklar şeklinde gösterir fakat kemik mineral yoğunluğunun bu derecede azaldığı aşamada başvurulabilecek tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle osteoporoz konusundaki bugün ki hedef, gelecekte kırık meydana gelme riski taşıyan hastaların tespiti ve bu kırıkların önlenmesidir. Avrupa Birliği'nde her yıl osteoporotik kalça veya omurga kırığı olan her 5 hastadan biri hayatını kaybetmektedir (150000 ölüm)<sup>(53)</sup>. Koruyucu hekimlik kavramı yönünden ele alındığında erken kemik kaybının saptanması ve engellenmesinin her zaman hem maliyet hem de etkinlik yönünden tedavi kadar önemli olduğu gerçeği kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı:

35 yaş üstü kadın ve erkeklerde kemik yapım ve yıkımında önemli olan biyokimyasal kemik belirteçleri kullanılarak, menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda özellikle ostaz ile CTx arasındaki ilişkinin saptanması,

Erkeklerde dekadlara göre kemik döngüsünün ortaya konması,

Kemik döngüsü belirteçlerinin osteoporozun erken tanısında değerinin araştırılmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

Kemiğin bileşimi yaşa ve bulunduğu yere göre değişmekle birlikte; % 30 organik madde, % 70 mineralden oluşur. Organik maddenin % 2'sini hücreler oluşturur. Bunlar; osteoblast, osteosit ve osteoklast hücreleridir. Organik maddenin % 98'ini matriks oluşturur. Matriks yapısının % 95'ini kollajen, %5'ini diğer proteinler meydana getirir. Bu proteinler osteokalsin, osteonektin, kemik proteoglikanı, kemik siyaloproteini, kemik morfojen proteini, kemik proteolipidi ve kemik fosfoproteinidir. Kemiğin mineral içeriğinin % 95'i hidroksiapatit (Caio) (P04)6(OH)2 kristalleridir. % 5'lik bölümde ise yüksek yoğunlukta karbonat içeren, saf olmayan kemik apatiti ve az miktarda magnezyum, sodyum, potasyum, florür ve klorür bulunur<sup>(8, 33)</sup>.

Kemik ve mineral metabolizmasının üç temel düzenleyicisi Parathormon, 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 ve Kalsitonindir<sup>(28, 42, 44)</sup>. Söz konusu üç hormon kalsiyum, fosfat ve magnezyum homeostazını düzenlerler. Parathormon ve kalsitonin peptid yapısındaki hormonlardır; D3 vitamini ise aktif hormon biçimi olan 1,25 dihidroksikolekalsiferolun öncül molekülüdür. Parathormon ve kalsitonin özel endokrin hücrelerce sentez edilir. Bunların sentez ve salgılanmaları plazma ve ekstraselüler sıvıdaki iyonize kalsiyumun yoğunluğu ile düzenlenir. 1,25 dihidroksikolekalsiferol ise deride oluşan kolekalsiferolun karaciğer ve böbrekte hidrosillenmesi ile oluşur. Bu hormonun böbrekteki sentezi hem parathormon ve kalsitonin, hem de ekstraselüler sıvının kalsiyum ve fosfat düzeyi ile düzenlenir. Parathormon, bağırsakta kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Böbreklerdeki 1,25(OH)D3 yapımını uyararak bağırsaklar üzerinde dolaylı etki gösterir. Böbreğin proksimal tübülüs hücrelerindeki mitokondrileri uyararak D vitamininin aktifleşmesini sağlar. Filtre edilen kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırır, idrara fosfat iyonu çıkarılmasını teşvik eder. Kemikte osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve preosteoklastların olgunlaşmasını uyarır. 1,25 (OH)2 D3 (1,25 dihidroksikolekalsiferol), bağırsaklarda kalsiyum ve fosfat iyonu emilimini uyarır. Kemiğin osteoid dokusunda kalsiyum birikmesini yani mineralizasyonu sağlar. Kalsitonin direkt osteoklastlar üzerine etki eden peptid yapıda bir hormondur. Osteoklast inhibisyonu ile kemik üzerinde güçlü bir antirezorptif etki gösterir<sup>(51)</sup>. Pek çok klinik çalışmada, özellikle trabeküler kemik kaybının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(51)</sup>.

Kemik kütesinin büyük bölümü yaşamın ilk 20 yılında oluşmaktadır. Fetüste ve çocukta iskelet gelişimi hızlıdır. Çocuklarda puberteye kadar yavaş kemik gelişimi vardır. Adolesan

çağda kemik gelişiminde bir sıçrama görülür. Bu çağda total kemik kütleinin % 60'ı oluşmuştur. 18 yaşında iskelet gelişimi neredeyse tamamlanmıştır<sup>(34, 38)</sup>. Bundan sonra 35 yaşına kadar yavaş gelişim olur ve "maksimum kemik kütleine" ulaşılır. Bu yaştan sonra kemik yıkımı yapıma baskın gelerek kemik kütlei azalmaya başlar<sup>(34)</sup>.

## **KEMİĞİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ**

Kemiklerin en önemli fonksiyonu yük taşımaları ve bu sırada bütünlük enerjisi ile emilen enerjiye karşı koymalarıdır. Kırık, biyomekanik açıdan kemiğin yapısal yetersizliği olarak tanımlanabilir. Yetersizlik, kemiğe uygulanan enerjinin kemiğin bütünlük enerjisini aşması sonucu oluşur.

Kemiğin yük taşıma (bütünlüğünü koruma) kapasitesi; geometrisine (şekil, boyut ve kemik kütleinin dağılımı), materyal özelliklerine (doku özellikleri) ve uygulanan enerjinin yönü ve büyüklüğüne bağlıdır<sup>(9, 10)</sup>. Kemik kırılabilirliğinin doğasını anlamak için yapısal mekanik davranış ile materyal mekanik davranış arasındaki farklar bilinmelidir. Yapısal mekanik davranış kemiğin şekline, boyutuna ve doku özelliklerine bağlı iken materyal mekanik davranış sadece kemiğin doku özelliklerine bağlıdır<sup>(61)</sup>.

### **Materyal Mekanik Davranış ve Etken Faktörler:**

Kemiğin makro ve mikromimarisine ek olarak matriks özellikleri de mekanik verileri etkiler. Kemiğin mekanik özelliklerini etkileyen bu belirteçler; matriks kompozisyonu, organik ve inorganik içerik oranı, matriks mineralizasyonunun derecesi, mineral kristal boyutu, kollajen çapraz bağların doğası ve dağılımı ile matriks mikrohasarının miktarıdır.

Kemik iki ana yapıtaş (mineral ve kollajen) içeren bileşik bir materyaldir. Normal bir kemikte mineral içerik sertlik ve gücü sağlarken kollajen içerik enerji absorbe edebilme yeteneğini ve yumuşaklığını sağlar (elastikiyet). Osteogenezis imperfekta hastalığında gözlenen kırığa aşırı eğilim, kollajen sentez anomalilerinin kemik gücünü ne kadar etkilediğini gösteren önemli bir örnektir.<sup>(15, 47)</sup>

### **Yapısal Mekanik Davranış ve Etken Faktörler:**

**Kemik büyüklüğü ve şekli:** Kemiğin mekanik davranışı üzerine kemik büyüklüğü ve şeklinin rolü önemlidir. İnsan kadavrası ile yapılan laboratuvar çalışmaları büyük kemiklerin küçük kemiklere göre daha güçlü olduğunu göstermiştir.<sup>(1, 17)</sup>

**Trabeküler kemik yapısı:** Trabeküler kemiğin yapısal özelliklerini etkileyen en önemli faktörler gerçek yoğunluk (volümetrik bölüntü) ve trabeküler ağın mikro yapısal düzenidir.

Gerçek yoğunluk: Trabeküler kemiğin yoğunluğu ile gücü arasında lineer olmayan bir ilişki mevcuttur. Yoğunluktaki küçük değişimler trabeküler kemik gücünde önemli değişimlere neden olur<sup>(35)</sup>. Örneğin kemik mineral yoğunluğundaki %25'lik bir azalma trabeküler kemiğin sertlik ve gücünde %44'lük bir azalmaya neden olur<sup>(11)</sup>. İnsan örneklerinde femur boynuna uygulanan makaslama testlerinin değerlendirildiği ex-vivo çalışmalar proksimal femurda kemik mineral yoğunluğu ile kemik gücü arasında mükemmel bir uyum olduğunu, kemik mineral yoğunluğunun kemik gücündeki değişimin %66-74'ünü açıkladığını göstermiştir<sup>(2, 36)</sup>.

Mikroyapısal (mikromimari) düzen: Trabeküler yapı; belli bir hacimdeki trabekül sayısı, ortalama trabekül kalınlığı, trabeküller arası mesafe ve birbirleri ile olan bağlantının derecesi ile tanımlanır. Trabeküler kemiğin temel mimarisini yatay (horizontal) ve dikey (vertikal) trabeküller oluşturur. Dikey trabeküller yatay trabeküllere göre daha fazladır. Yaşlanma ve osteoporoz oluşumu ile kemik yoğunluğundaki azalmanın yanı sıra trabeküler kemik yapısında değişiklikler oluşur. Trabeküllerin kalınlığı ve sayısı azalır. Trabeküler kemik özelliklerine etki eden bir diğer mekanizma artmış rezorbsiyon aktivitesi sonucu oluşan rezorbsiyon kaviteridir. Bu kaviteler yerel zayıf bölgeler olup trabeküler çatlakların başlamasına öncülük edebilirler.

**Kortikal kemik yapısı:** Kortikal kemiğin biyomekanik özelliklerinin başlıca belirteçleri porozite ve kemik matriksin mineralizasyon yoğunluğudur. Kortikal kemik trabeküler kemikten daha sert olup daha fazla yüke karşı koyabilir ancak deforme olabilme (elastikiyet) yeteneği daha azdır. Kortikal kemiğin kırılması için uzunluğunun %2'sinin aşılması yeterli iken, trabeküler kemikte bu oran %7'dir<sup>(4, 35, 45)</sup>.

Porozite: Kortikal kemiğin sertlik ve gücündeki değişimin %80'inden fazlası bu iki belirteç ile açıklanabilir. Özellikle 40 yaşından sonra endosteal kemik rezorbsiyonunda artış sonucu kortikal kemiğin porozitesi artar. Artmış kortikal kemik porozitesi kalça ve el bileği kırıkları için önemli bir predispozan faktördür. Kortikal kemiğin mekanik davranışını etkileyen diğer özellikler; kemiğin histolojik yapısı, kollajen içeriği ve oryantasyonu, kollajen çapraz bağlarının doğası ve uzunluğu, sement çizgilerinin sayısı ve dağılımı ile mikro hasarın varlığıdır<sup>(19, 63, 64)</sup>.



Matriksin mineralizasyon yoğunluğu: Kortikal kemiğin mekanik özelliklerini önemli ölçüde etkiler. Kortikal kemiğin elastik modülüsü ve gücü matriks mineralizasyonun derecesi ile ters olarak ilişkilidir. Kortikal kemiğin enerji absorbe edebilme yeteneği mineral içeriğinin artması ile azalır (elastikiyet azalır)<sup>(46, 62)</sup>.

### **Uygulanan enerji faktörü ve kemik geometrisi**

İskelete uygulanan yükler, kompresyon (basınç), gerilme, eğilme veya bükülme kuvvetleri ile bunların kombinasyonu şeklindedir. Kemiğin geometrisinde yaş ile ilgili değişiklikler kemiğin gücünü korumaya yöneliktir. Kemik dokunun materyal kalitesinde yaş ile birlikte gözlenen düşüş, trabeküler ve kortikal kemiğin kendini yeniden düzenlemesine neden olur. Bu değişiklikler endosteal rezorbsiyon ile birlikte periostal genişleme şeklindedir. Böylece kortikal kalınlık azalırken kemiğin dış çapında artış meydana gelir. Kemiğin dış çapındaki artışlar eğilme ve bükülme yüklerine karşı direncini artırır<sup>(55, 6)</sup>.

Kemik farklı yapısal bileşenleri içeren heterojen bir maddedir. Kemik dokusu kendini tamir edebilen, içyapısını, şeklini ve boyutunu değişen mekanik ihtiyaçlara göre değiştirebilen yapıdadır (Wolff yasası)<sup>(7, 9)</sup>. Kemik doku, farklı doğrultularda gelen yüklere farklı mekanik yanıtlar verir. Bu nedenle hem kortikal hem de trabeküler kemik anizotropiktir yani her yerinde aynı yapısal ve mekanik özellikleri göstermemektedir. Genel olarak, kemiğin uzun aksına paralel olarak gelen yüklenme ile dik olarak gelen yüklenmeye karşı gösterdiği mekanik özellik farklıdır. Kemik primer yüklenme yönünde daha kuvvetlidir. Kemiğe uygulanan yük, özellikli aktivitelere bağlıdır ve uygulanan yükün yönü ve büyüklüğü ile değişir. Örneğin; proksimal femura düşme sonucu uygulanan yük; düşmenin yönüne (öne, arkaya, yana), yüksekliğine, kalçadaki yumuşak doku miktarına ve kişinin düşmeden kendini koruyabilme yeteneğine bağlıdır<sup>(11, 43)</sup>. Biyomekanik açıdan bakıldığında, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip daha küçük vücut yapılı bir kişi, aynı kemik mineral yoğunluğuna sahip daha büyük vücut yapısındaki bir kişiye göre kırık açısından daha düşük risk altındadır<sup>(29)</sup>.

### **Biyolojik faktörler**

Bir kemiğin kırığa direnme yeteneği (kemiğin gücü) kemiğin miktarına (kütle), kemik kütesinin uzaysal dağılımına (şekil ve mikromimari) ve kemiği oluşturan materyalin intrinsik özelliklerine bağlıdır. Kemiğin yeniden şekillenmesi ise kemik gücünü etkileyen özelliklerdeki değişikliklere aracılık eden biyolojik bir süreçtir<sup>(11)</sup>. Kemik gücünü belirleyen

belirteçler dikkate alındığında birkaç önemli nokta akılda tutulmalıdır. Birincisi kemik, çevresindeki mekanik ve hormonal değişikliklere sürekli olarak adaptasyon gösterme, kendini yenileme ve tamir yeteneğine sahiptir. Mekanik yüklenmelerdeki artışa boyutunu, şeklini ve/veya matriks özelliklerini değiştirerek uyum gösterir. İkincisi, kemik gücünü etkileyen faktörlerin hiyerarşik doğası ile ilgilidir. Bu nedenle hücresel, matriks, mikro ve makromimari düzeylerin tümü kemiğin mekanik özelliklerini etkileyebilir. Kemiğe uygulanan yükler ve sonucunda kemikte oluşan deformasyon arasındaki ilişki tüm kemiğin yapısal davranışı veya yapısal özelliklerini belirler. Bu nedenle yapısal davranış kemiğin boyutu ve şekli kadar kemik dokunun özelliklerinden de etkilenir.

Kemik kırılabilirliği biyomekanik açıdan incelendiğinde; kırık oluşumunu azaltmak için kemiğe uygulanan yükleri azaltmak kadar kemiğin gücünü devam ettirmek veya artırmak da son derece önemlidir. Kemiğin gücü; kemiğin boyutu, kütlesi, şekli, mimari yapısı ve kemik dokunun intrinsik özellikleriyle belirlenir. Dual enerji X-ray absorpsiyometri ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu kemiğin gücünün bir kısmını yansıtır. Ancak kemik kütlesinin üç boyutlu dağılımı, trabeküler ve kortikal kemik mimarisi ve kemik dokunun intrinsik özellikleri ile belirlenen toplam kemik gücünü yansıtamaz. Kemiğin geometrisini, mimari yapısı ve gücünü invaziv olmayan metotlarla değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmalar, kırık riskini daha duyarlı ve özgün olarak saptamamıza olanak sağlayacaktır.

Kemik döngüsü iki yönlü bir aktivitedir. Bir yandan osteoklastik aktivite ile eski kemik yıkılırken bir yandan da osteoblastlar ile yeni kemik oluşumu sürer. Kemik yıkım ve yapım oranının belirlenmesi yeniden yapılanma sırasında dolaşıma geçen kemik matriks bileşenlerinin ölçümü ile mümkündür. Bu süreç içerisinde osteoblast ve osteoklastlardan çeşitli enzim ve peptidler salgılanmaktadır. Başlıca kemik yapımı ile ilgili belirteçler; kemiğe spesifik alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve prokollajen peptidlerdir. Yıkımı gösteren belirleyiciler arasında hidroksprolin, tartarat rezistan asit fosfataz, nonkollajen peptid parçalanma ürünleri, idrar deoksipridinolin (Dpd) sayılabilir.

Kemik döngü belirteçlerinin osteoporozlu hastalarda kullanımının kemik yıkım oranının öngörülmesinde de yararlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca bazı kemik yıkım belirteçlerinin kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kalça kırığı riskini öngörmede katkıda bulunduğu yönünde bulgular saptanmıştır<sup>(26)</sup>. Antirezorptif tedavi menopoz öncesi dönemde de 3-6 ay içerisinde kemik yıkım ve yapım belirteçlerinde % 30-60 arasında azalmaya yol açmaktadır<sup>(27)</sup>. Bunun aksine, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile tedavi

başlangıcından sonra etkinliğin gözlenmesi için 1-2 yıl geçmesi gerekmektedir. Çeşitli bifosfonatlar ve hormon replasman tedavisi ile izlenen menopoz sonrası hasta gruplarında 3-6 ay içerisinde belirteçlerde görülen değişikliklerin kemik mineral yoğunluğunun düzeyinde 1-2 yıl içerisinde gelişecek değişiklikleri öngörebildiği bildirilmiştir<sup>(59)</sup>.

## **Kemik formasyon belirteçleri**

### **Ostaz ( kemiğe spesifik alkale fosfataz)**

Alkale fosfataz; kemik, karaciğer, barsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan kaynaklanır. Bundan dolayı total alkale fosfataz enzimi (hepatik ve gastrointestinal izoenzimlerin varlığı nedeni ile) osteoporoz tanı ve tedavisinde duyarlı bir test değildir. Ostaz serum düzeyleri yaş ile birlikte artış göstermektedir. Yaşa bağlı kemik yapım-yıkım dengesinin önemli bir göstergesidir. Ostaz osteoblastlar tarafından sentezlenir ve menopoz sonrası kadınlarda osteoblastik aktiviteyi gösteren duyarlı bir testtir. Menopoz sonrası osteoporozda, bifosfonat tedavisi sonrası kemik yapım-yıkım hızındaki azalmayı takipte ostaz duyarlı ve güvenli bir testtir<sup>(21)</sup>. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızından etkilenmediği için bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda kemik oluşumunu değerlendirmede daha güvenilir bir belirteçtir. Menopozun yanı sıra Paget Hastalığı, primer hiperparatiroidizm ve kronik renal yetmezlik olan hastalarda serum ostaz düzeylerinde artış görülür.

## **Kemik rezorbsiyon belirteçleri**

### **CTX, CROSSLAPS (Tip 1 kollajen, C-terminal telopeptid)**

Tip 1 kollajenin CTx parçası, kollajenin C-terminal telopeptid bölgesindeki  $\alpha 1$  zinciri ile diğer kollajen molekülünün  $\alpha 1$  veya  $\alpha 2$  zinciri arasındadır. Kemik matriksin  $\beta$  izomerizasyonu ile C terminal telopeptidlerde bulunan  $\beta$ -aspartik asit kemiğin yaşlanması ile  $\alpha$ -aspartik aside dönüşür. Kemik rezorbsiyonu sırasında açığa çıkan bu kısım, diğer dokularda bulunmadığından kemik dokuya özgüdür. Bu nedenle kemik rezorbsiyon belirteci olarak serum CTx önerilmektedir<sup>(50)</sup>. Serum CTx son derece özgül ve hassas bir kemik yıkım belirteçidir<sup>(51)</sup>. Kemik metastazı, kronik böbrek yetersizliği ve hiperparatiroidizm gibi yüksek kemik döngüsü gösteren hastalıklarda serum CTx değerleri artmış olarak bulunabilir<sup>(56)</sup>. Bir çalışmada düşük kalça kemik mineral yoğunluğu ve yüksek serum CTx düzeyleri olan kadınlarda kırık riskinin 5 yılda %55 olduğu gösterilmiştir<sup>(16)</sup>.

### **NTx ( N – terminal telopeptidler)**

N-telopeptid çapraz bağları, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan tip 1 kollajene özgül yapılardır. Olgun kemik kollojeninin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrardan atılır. Deri gibi diğer tip 1 kollojen içeren dokulardaki kollajen yıkımı esnasında NTx apraz bağları ortaya çıkmaz. Bu nedenle NTx de kemik rezorbsiyonunun ölçümünde özgül bir gösterge olarak kullanılabilir<sup>(3)</sup>.

Kemik formasyon belirteçleri ve kemik rezorbsiyon belirteçleri **Tablo 1** ve **Tablo 2**'te belirtilmiştir<sup>(58)</sup>.

**TABLO1: Kemik formasyon belirteçleri**

BELİRTEÇ	KAYNAKLANDIĞI DOKU	ÖRNEK	ÖZGÜLLÜK
OSTAZ (KEMİK ALKALİ FOSFATAZ)	Kemik	Serum	Osteoblastların spesifik ürünü
OSTEOKALSİN	Kemik	Serum	Osteoblastların spesifik ürünü

**TABLO 2: Kemik rezorpsiyon belirteçleri**

BELİRTEÇ	KAYNAKLANDIĞI DOKU	ANALİTİK ÖRNEK	ÖZGÜLLÜK
Hidroksiprolin (OH-Pro)	Kemik, kırık, deri, kan, yumuşak doku	İdrar	Bütün kollajenler ve kollajenöz proteinlerde bulunur.
Piridinolin	Kemik, kırık, tendon, kan damarları	İdrar	Kollajenler kemikte ve kırıkta en yüksek seviyede bulunur.
Deoksipiridinolin	Kemik, dentin	İdrar	Kollajenler, kemikte en yüksek bulunur. Kırık ve deride yoktur.
Tip 1 kollojen aminoterminal çapraz bağ telopektidi (INTP, NTX)	Kemik, deri	İdrar	Tip 1 kollajenler kemikte en yüksek seviyede bulunur.
Tip 1 kollojen karboksi terminal çapraz bağ telopektidi $\beta$ - CTx	Kemik, deri	Serum	Tip 1 kollajenler kemikte en yüksek seviyede bulunur.

## **MATERYAL METOD**

Bu çalışma Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın katkıları ile Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 26.03.2008 tarih ve MAL.ÜN.YEK/MEG.27.2008 sayılı kararı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

### **OLGULAR:**

Bu çalışma için 200 olgu incelenmiştir. Olguların yaşları 37 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $\pm$ SD 57,93 $\pm$ 12,73'dür. Çalışmaya alınan olguların 130'u kadın, 70'i erkektir. Kadın olguların yaşları 37 ile 87 arasında değişmektedir. Kadınların 91'i (%45,5) menopoz sonrası, 39'u (%30) menopoz öncesi dönemde idi. Bütün olgularda ayrıntılı öykü alındı. Kemik metabolizmasını etkileyen hastalığı olan, kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanım öyküsü olan veya böbrek hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Kadın olguların menopoz tarihleri çalışma anketinde yer alan sorulara verilen cevaplar ile ortaya kondu. 87 kadın olgunun doğal menopoza giriş zamanları 6 ay ile 37 yıl öncesine kadar değişmekteydi. 4 kadın olguya ise 8 ile 20 yıl öncesi cerrahi menopoz uygulanmıştı. Erkek olguların yaşları ise 37 ile 85 arasında değişmektedir. Erkek olgular içinde de sekonder osteoporozu yol açacak hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

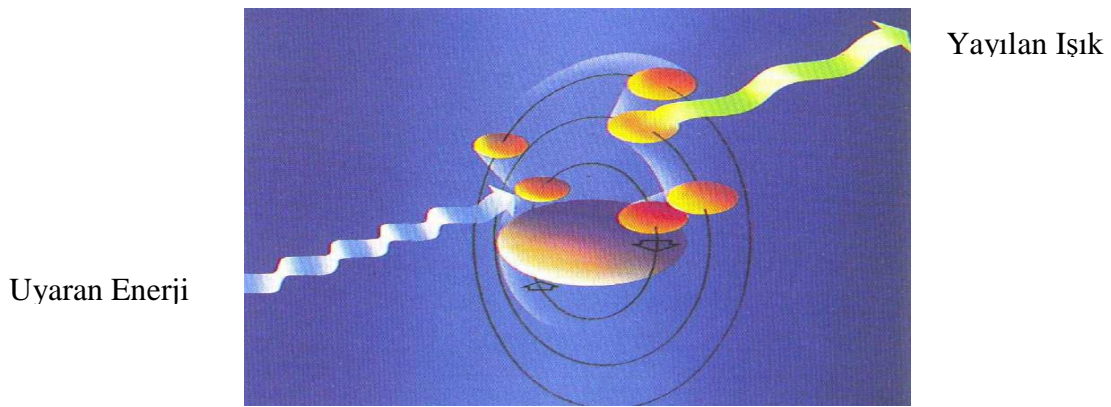
### **BİYOKİMYASAL ANALİZLER:**

Kemik döngüsü için yaklaşık 10 saatlik açlık venöz kan örnekleri, sabah 7:00- 9:00 saatleri arasında alındı ve serumları ayrıldı. Örnekler çalışılincaya kadar -20°C de dondurularak korundu. Serum PTH ve ostaz seviyeleri immünkemilüminisans ile ölçüldü (CLIA-Access, Beckman-Coulter, USA). Kalsiyum ve magnezyum seviyeleri otoanalizör ile spektrofotometrik yöntemler uygulanarak ölçüldü (Dimension RxL automated analyser-Dade Behring-USA). CTx seviyeleri elektrokemilüminisans ile ölçüldü. (ECLIA- COBAS Roche Diagnostics). CTx ölçümünün analitik sensitivitesi 0.01 $\mu$ g/L ve ölçümler arası değişim katsayısı 4.2 -5.5 % olarak saptandı. Ostaz kitinin analitik sensitivitesi 0.01 $\mu$ g/L ve ölçümler arası değişim katsayısı 4.2-5.5 % olarak saptandı.

### Lüminisans:

Bir atom içerisinde bulunan elektronların dışarıdan bir enerji ile uyarılmasıyla, üst enerji seviyelerine geçmeleri ve tekrar naturel enerji seviyelerine dönerken ışık (radian enerji) yaymaları lüminisans olarak tanımlanır (Şekil 1).

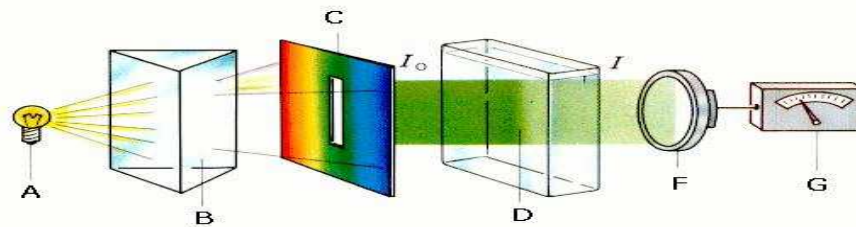
Kemilüminisansda uyarıcı enerji, kimyasal bir reaksiyon sonucu oluşturulur ve uyarı sonrası molekülden yayılan ışık şiddeti ölçülür. Elektrokemilüminisansda kimyasal reaksiyon elektriksel olarak oluşturulur. Immunokemilüminisansda ise aranan analitin önce antikorla immunkompleks oluşturması sağlanır ve sonrasında kemilüminisans ile varlığı ve miktarı tespit edilir.



Şekil 1 Lüminisans

### Spektrofotometri:

Fotometri, bir yüzeye düşen ışığın yoğunluğunun ölçümü, spektrofotometri ise belirli bir dalga boyundaki ışığın yoğunluğunun ölçümü olarak tanımlanmaktadır. Bir çözelti içerisindeki analit konsantrasyonu, çözeltinin belirli bir dalga boyunda ışığı absorptasyonu ile doğru orantılıdır. Analit konsantrasyonu ne kadar çoksa, çözeltinin yoğunluğu o derece fazla olacağından, ışık geçirgenliği azalacaktır. Günümüzde pek çok otoanalizör, bu basit prensibe dayanarak çok kısa sürede birçok biyokimyasal parametreyi ölçebilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2:Spektrofotometre

## İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve Post Hoc değerlendirmelerinde Tukey HSD test ve iki grup karşılaştırmalarında ise student t testi; parametreler arası ilişkilerin değerlendirmesinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



## BULGULAR

Genel olarak cinsiyet gözetmeksizin bakıldığında, olguların yaş, kalsiyum, magnezyum parathormon, ostaz, CTx düzeyleri tablo 1 de belirtilmiştir.

Yaş ile kalsiyum ölçümleri ve magnezyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 2, şekil 1). Yaş ile parathormon arasında ise pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki mevcuttur ( $r:0,211$ ;  $p:0,003$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 2, şekil 1). Yaş ile ostaz arasında da pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ( $r:0,176$ ;  $p:0,013$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 2, şekil 2). Yaş ile CTx arasında da pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlılık sınırında ilişki mevcuttur ( $r:0,139$ ;  $p:0,05$ ;  $p\leq 0,05$ ) (Tablo 2, şekil 3).

CTx ile parathormon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmezken ( $p>0,05$ ); CTx ile Ostaz arasında pozitif yönde ve çok iyi düzeyde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişki görülmektedir ( $r:0,597$ ;  $p:0,001$ ) (Tablo 3, şekil 4).

Kalsiyum düzeyleri, magnezyum düzeyleri ve parathormon düzeyleri menopoz görülmesi durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 4). Menopoz görülen olgularda Ostaz seviyesinde, görülmeyen olgulara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 5). Menopoz görülen olguların CTx düzeyleri görülmeyenlerden ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 6).

Menopoz görülen 91 olguda Ctx ile ostaz arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki görülmektedir ( $r: 0,619$ ;  $p:0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 7).

Cinsiyetlere göre olguların; kalsiyum düzeyleri, magnezyum düzeyleri, parathormon düzeyleri, Ostaz ölçümleri ve CTx düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

Yaş sınıflamasına göre olguların kalsiyum düzeyleri ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 6). Yaşı 55 ve üzeri olan olgularda parathormon düzeyleri 55 yaş altındakilere göre anlamlı yüksek olarak saptanırken ( $p<0,01$ ), ostaz ölçümleri 55 yaş ve üzeri olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 6, şekil 9). Yaş sınıflamasına göre olguların CTx

düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 8).

Kadın olgularda; yaş sınıflamasına göre kalsiyum, magnezyum ve parathormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 7). Yine yaş sınıflamasına göre Ostaz düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık görülmektedir ( $p<0,05$ ); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Post Hoc değerlendirmede ise; 37-46 yaş arası olguların ostaz düzeyleri 57-66 yaş ve 67 yaş ve üzerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,049$ ;  $p:0,024$ ,  $p<0,05$ ) (Şekil 10). Diğer yaş gruplarının Ostaz düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Şekil 9). Yaş sınıflamasına göre CTx düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık görülmektedir ( $p<0,05$ ); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan değerlendirmede ise; 37-46 yaş arası olguların CTx düzeyleri 67 yaş ve üzerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,036$ ,  $p<0,05$ ). Diğer yaş gruplarının CTx düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Şekil 11).

Erkek olgularda; yaş sınıflamasına göre kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 8, Şekil 12, Şekil 13).

**Tablo 1: Çalışmaya alınan parametrelerin dağılımı**

	Min – Max	Ort±SD	
Yaş	37 – 87	57,93±12,73	
Kalsiyum (mg/dl)	7,30 – 11,20	8,64±0,60	
Magnezyum (mg/dl)	1,30 – 4,40	1,79±0,27	
Parathormon (pg/ml)	8,51 – 182,50	55,29±25,63	
Ostaz (µg/L)	3,08 – 64,66	13,14±6,30	
CTx (ng/ml)	0,04 – 1,70	0,36±0,22	
	<b>n</b>	<b>%</b>	
Cinsiyet	Kadın	130	65,0
	Erkek	70	35,0
Menopoz	Var	91	45,5
	Yok	109	54,5

**Tablo 2: Yaş ile Kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx ilişkisi**

	Yaş	
	r	p
Kalsiyum (mg/dl)	-0,071	<b>0,320</b>
Magnezyum (mg/dl)	-0,070	<b>0,325</b>
Parathormon (pg/ml)	0,211	<b>0,003**</b>
Ostaz (µg/L)	0,176	<b>0,013*</b>
CTx (ng/ml)	0,139	<b>0,050*</b>

*r: Pearson corelasyon analizi**p<0.05**p<0.01*

**Tablo 3: CTx ile parathormon ve ostaz ilişkisi**

	CTx (ng/ml)	
	r	p
Parathormon (pg/ml)	0,118	0,096
Ostaz (µg/L)	0,597	0,001**

r: Pearson corelasyon analizi  $p<0.01$

**Tablo 4: Kadın olgularda menopoz durumuna göre Kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx değerlendirmesi**

	Menopoz		•p
	Var (n=91)	Yok (n=39)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Kalsiyum (mg/dl)	8,73±0,63	8,57±0,57	0,165
Magnezyum (mg/dl)	1,76±0,20	1,77±0,20	0,692
Parathormon (pg/ml)	58,23±24,88	51,15±24,75	0,139
Ostaz (µg/L)	14,08±7,54	10,30±2,98	0,001**
CTx (ng/ml)	0,40±0,26	0,27±0,14	0,004**

•: Student t test  $p<0.01$

**Tablo 5: Cinsiyetlere göre Kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx değerlendirmesi**

	Cinsiyet		•p
	Kadın	Erkek	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,68±0,61	8,55±0,57	<b>0,154</b>
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1,76±0,20	1,83±0,36	<b>0,090</b>
<b>Parathormon (pg/ml)</b>	56,10±24,96	53,79±26,95	<b>0,545</b>
<b>Ostaz (µg/L)</b>	12,94±6,73	13,51±5,44	<b>0,549</b>
<b>CTx (ng/ml)</b>	0,36±0,24	0,35±0,18	<b>0,709</b>

• Student t test

**Tablo 6: Yaş sınıflamasına göre Kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx değerlendirmesi**

	Yaş		•p
	< 55	> 55	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,69±0,65	8,59±0,56	<b>0,250</b>
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1,79±0,17	1,78±0,32	<b>0,722</b>
<b>Parathormon (pg/ml)</b>	49,40±22,45	59,92±27,08	<b>0,004**</b>
<b>Ostaz (µg/L)</b>	12,04±4,08	14,01±7,51	<b>0,019*</b>
<b>CTx (ng/ml)</b>	0,33±0,15	0,38±0,26	<b>0,065</b>

• Student t test

p<0.05

p<0.01

**Tablo 7: Kadın olgularda yaş sınıflamasına göre Kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx değerlendirilmesi**

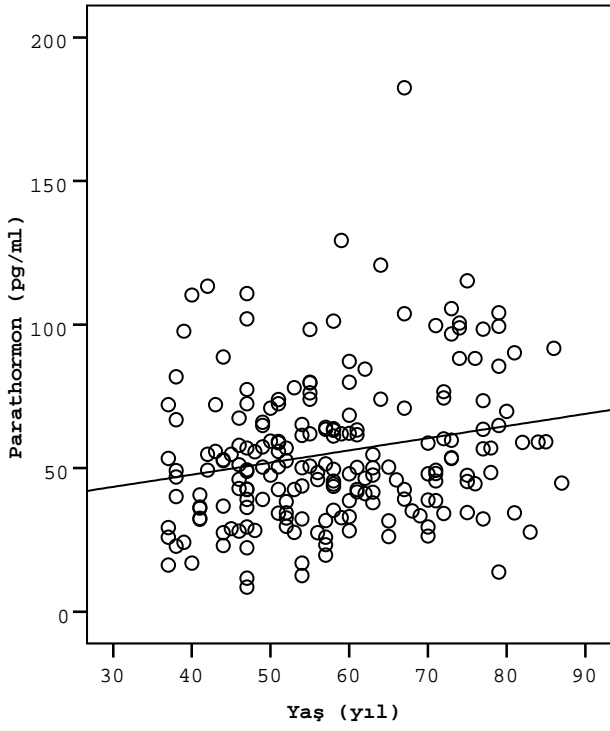
Kadın	Yaş				•p
	37-46	47-56	57-66	>67	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,55±0,58	8,80±0,74	8,75±0,65	8,61±0,38	<b>0,309</b>
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1,75±0,15	1,81±0,20	1,77±0,16	1,70±0,25	<b>0,209</b>
<b>Parathormon (pg/ml)</b>	52,21±25,73	53,46±22,03	54,94±26,38	64,16±25,78	<b>0,205</b>
<b>Ostaz (µg/L)</b>	10,04±2,65	12,84±4,34	14,22±5,36	14,81±10,97	<b>0,025*</b>
<b>CTx (ng/ml)</b>	0,26±0,12	0,37±0,16	0,40±0,23	0,42±0,35	<b>0,040*</b>

• Oneway Anova test  $p<0.05$

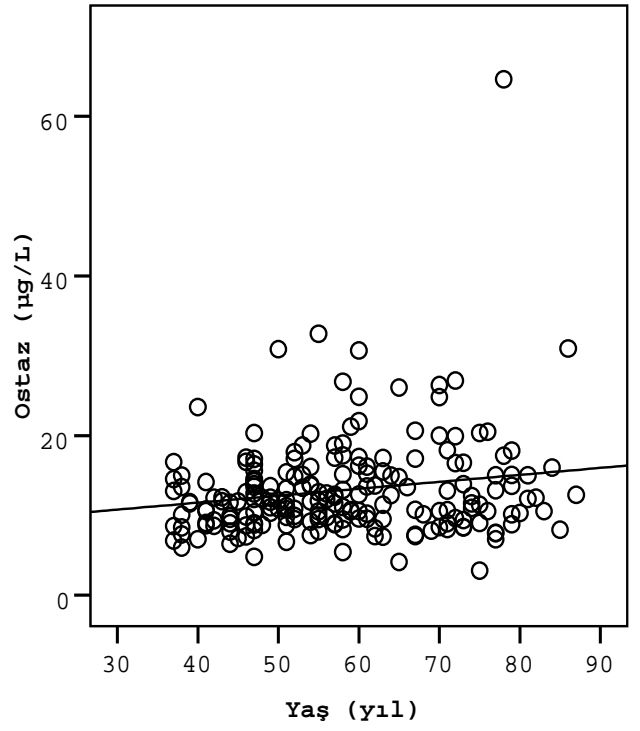
**Tablo 8: Erkek olgularda yaş sınıflamasına göre Kalsiyum, magnezyum, parathormon, Ostaz ve CTx değerlendirilmesi**

Erkek	Yaş				•p
	37-46	47-56	57-66	>67	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,68±0,52	8,66±0,49	8,42±0,64	8,54±0,61	<b>0,590</b>
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1,81±0,14	1,83±0,15	1,94±0,63	1,75±0,19	<b>0,423</b>
<b>Parathormon (pg/ml)</b>	38,64±15,81	48,13±20,56	51,86±18,81	64,47±35,60	<b>0,070</b>
<b>Ostaz (µg/L)</b>	14,18±4,97	13,26±5,67	13,61±6,25	13,43±4,99	<b>0,985</b>
<b>CTx (ng/ml)</b>	0,42±0,13	0,33±0,13	0,34±0,21	0,35±0,20	<b>0,770</b>

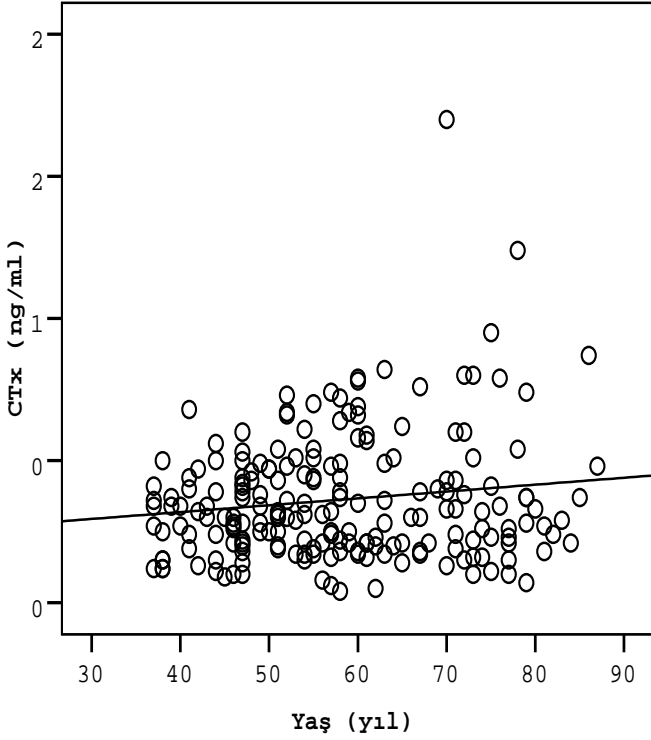
• Oneway Anova test



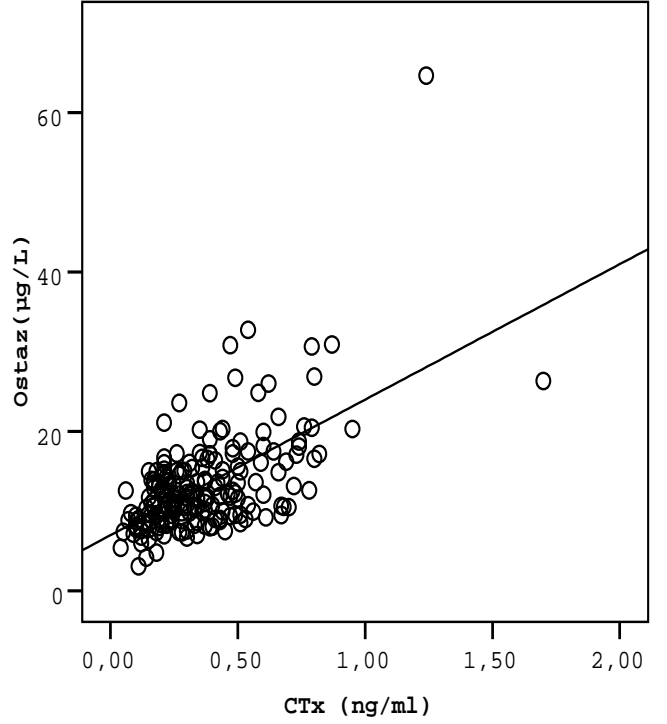
Şekil 1: Yaş ile parathormon arasındaki ilişki grafiği



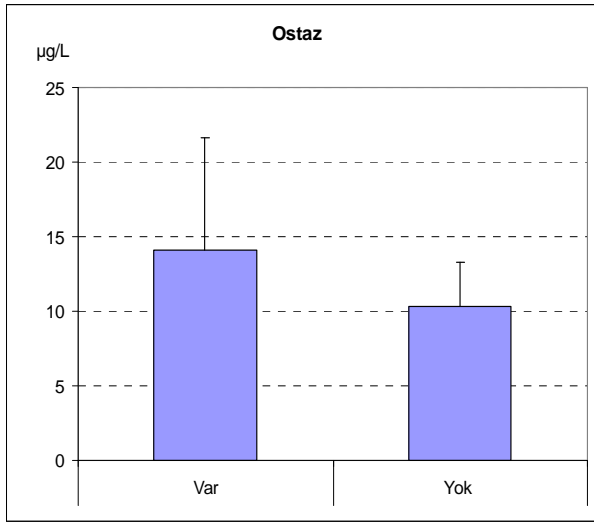
Şekil 2: Yaş ile Ostaz arasındaki ilişki grafiği



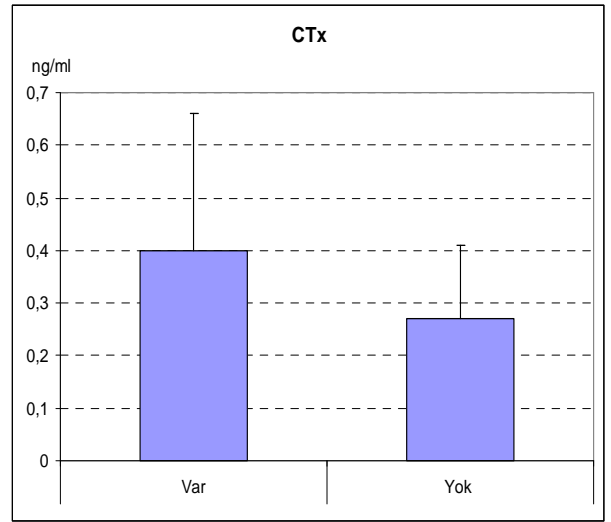
Şekil 3: Yaş ile CTx arasındaki ilişki grafiği



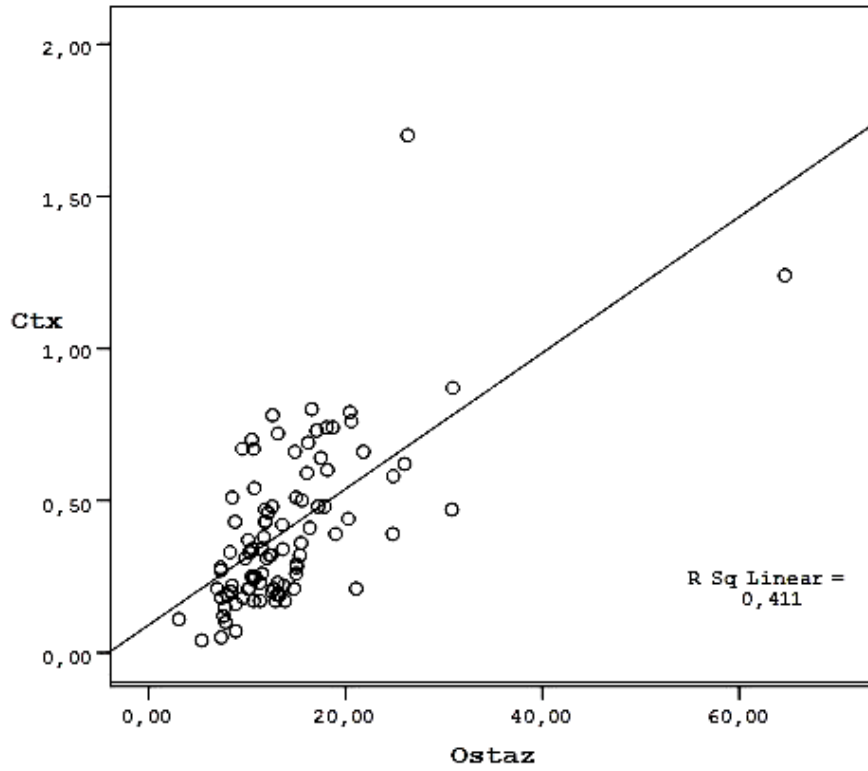
Şekil 4: CTx ile Ostaz arasındaki ilişki grafiği



Şekil 5: Menopoz durumuna göre Ostaz ölçümlerinin dağılımı

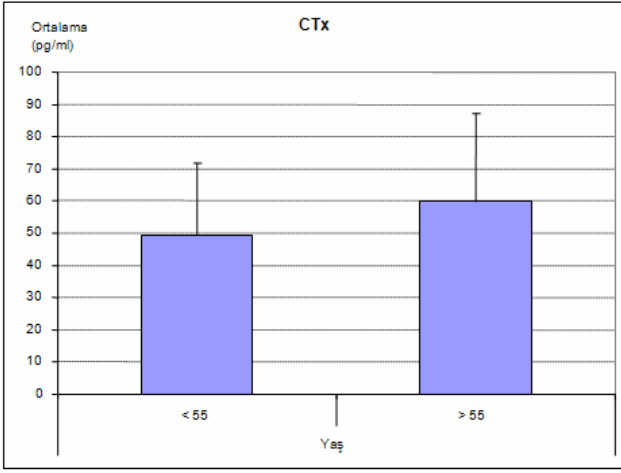


Şekil 6: Menopoz durumuna göre CTx ölçümlerinin dağılımı

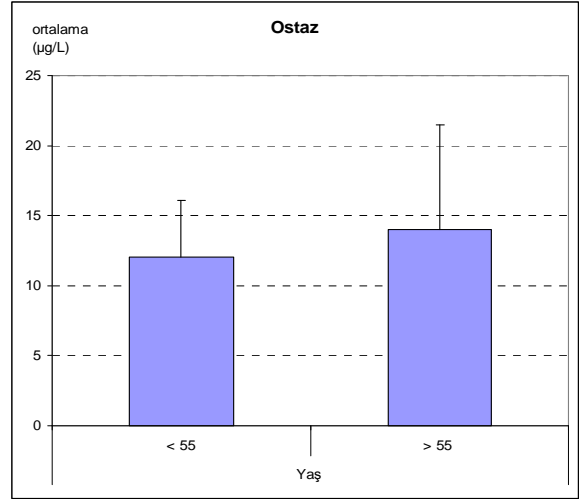


Şekil 7: Menopoz görülen olgularda Ostaz ile CTx ölçümlerinin ilişkisi

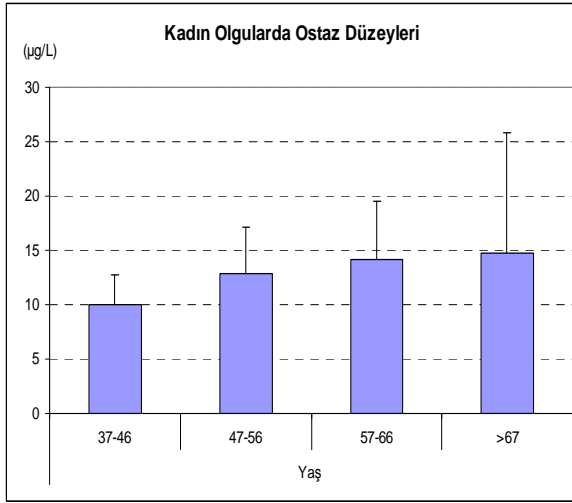




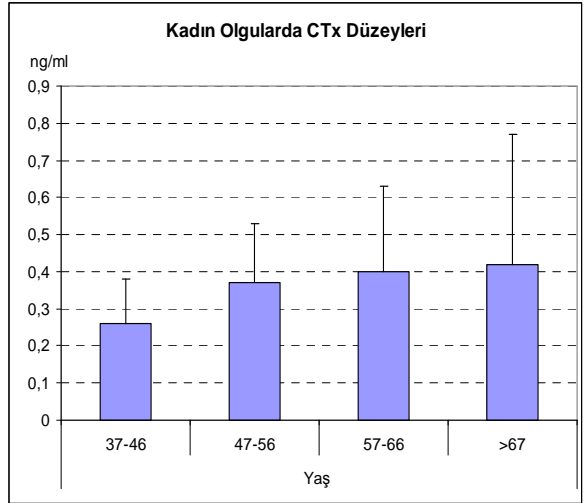
**Şekil 8: Yaş sınıflamasına göre CTx ölçümlerinin dağılım**



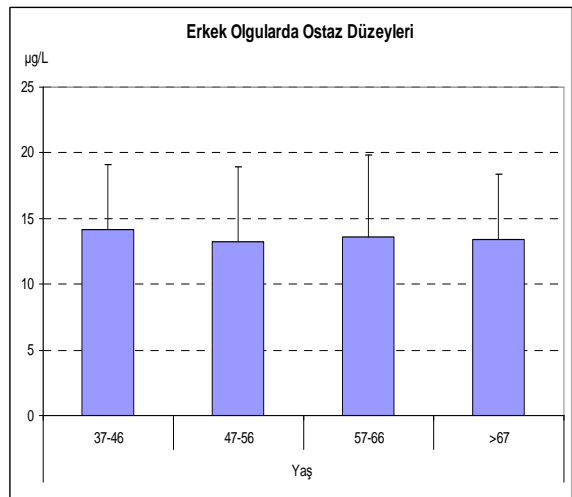
**Şekil 9: Yaş sınıflamasına göre Ostaz ölçümlerinin dağılım**



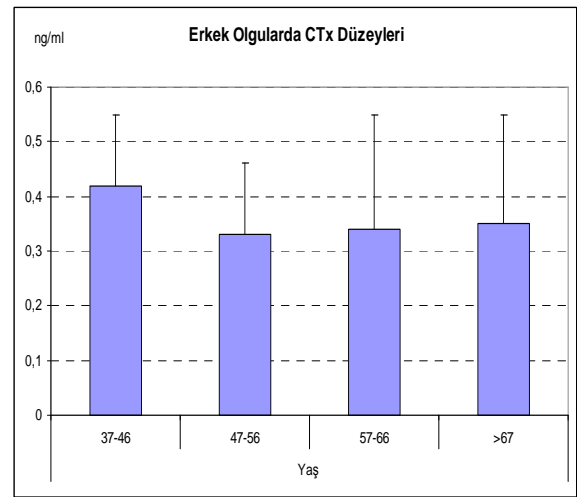
**Şekil 10: Kadın olgularda Ostaz düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı**



**Şekil 11: Kadın olgularda CTx düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı**



**Şekil 12: Erkek olgularda Ostaz düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı**



**Şekil 13: Erkek olgularda CTx düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı**

## TARTIŞMA

Osteoporozun erken tanısında kemik belirteçlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Koruyucu hekimlik yönünden ele alındığında erken kemik kaybının saptanması ve engellenmesinin maliyet ve etkinlik yönünden tedavi kadar önemli olduğu kabul edilmektedir. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin düzeyleri 20-30 yaş arası erkeklerde en yüksek seviyeye ulaşır daha sonra azalır ve 50 ve 60 yaşları arasında en düşük seviyeye geriler. Yaşlı erkeklerde kemik döngüsü belirteçleri hakkındaki veriler çelişkilidir. Kemik yapım belirteçlerinin konsantrasyonunun arttığı ya da azaldığı yönünde çalışmalar vardır<sup>(13)</sup>.

Bazı çalışmalarda kemik yıkım belirteçlerinin 70 yaşından sonra ivme kazanarak arttığı bulunmuştur<sup>(59)</sup>. Chailurkit ve arkadaşlarının çalışmasında 20-80 yaş arasındaki sağlıklı kadın ve erkeklerde kemik döngüsü belirleyicileri ve D vitamini seviyesindeki değişiklikler incelenmiştir. Kadınlarda tüm kemik döngüsü biyokimyasal belirteçlerinin yaşla arttığı ve menopoza başlangıcında ani bir artış gösterirken erkeklerde ilerleyen yaşla yavaş yavaş azalma olduğu görülmüştür<sup>(13)</sup>. Bir diğer çalışmada da 60 yaşın üstündeki erkeklerde kemik yapım belirteçleri artmamışken kemik yıkım belirteçleri bazı erkeklerde artmış ve daha düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkili bulunmuş ve bu dengesizliğin yaşlı erkeklerde artmış kemik kaybından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara dayanılarak, toplumumuzdaki 35 yaş sonrası kadın ve erkeklerde kemik döngüsü araştırılmıştır. Kemik yapım belirteci olarak kemiğe spesifik alkalen fosfataz ve yıkım belirteci olarak da CTx araştırılmıştır. N ve C-telopeptidler özellikle son 10 yılda daha çok araştırma düzeyinde kemik metabolizmasını etkileyen durumların incelendiği çalışmalarda sıklıkla kullanılmıştır. Özellikle erken dönemde değişiklikler gösterdiğinden kemik yıkımını daha kemik mineral dansitesi ölçümlerinin etkilenmediği süreçte ortaya koyabildiği birçok araştırma sonucunda saptanmıştır<sup>(27)</sup>. Bu durum tedavinin izlemi için de benzerlik göstermektedir. Yıllarla ifade edilebilen BMD izlem sonuçlarını beklemeden aylar içerisinde erken tedavi yanıtının belirlenmesi ve buna göre daha erken adımların atılması önemlidir. Özellikle yıkım belirteçlerinin tedavinin erken dönemlerinden itibaren (1-3 ay) değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Aynı zamanda lomber kemik mineral dansitesi ile kesin karar verilemeyen olgularda tanı ve tedavi izleminde kemik mineral dansitesi sonuçları ile birlikte değerlendirilerek daha objektif sonuçlara ulaşılabilir. Yine 6 aylık ilaç kullanımı ile hem idrar hem de serum N-telopeptidlerin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Bu farklılık hem tanı hem de tedavinin başarısını değerlendirmede kullanılabilir.

**Çalışmamızda, erkeklerde kemik döngüsünde yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, kadınlarda menopozla birlikte hızlı bir artış saptanmıştır. Ayrıca menopoz döneminde özellikle kemik yıkımını gösteren CTx'te artış beklerken kemik yapım belirteci olan ostazda da, CTx'e paralel ciddi bir artış gözlenmiştir. Yine menopoz döneminde beklenenin aksine ostaz ve CTx arasında pozitif korrelasyon saptanmıştır. Söz konusu iki parametre arasında pozitif korrelasyon, diğer yaş gruplarının hiçbirinde tespit edilememiştir. Bu bulguların ışığında özellikle menopoz döneminde kadınlarda, kemik yapımının, yıkımı ile aynı oranda aktif olduğu düşünülebilir.**

Erkek olguların dekadlara göre kemik döngüsü incelendiğinde (Tablo 11) yaşa göre parametreler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olsa da özellikle parathormon düzeylerinin her 10 yılda giderek arttığı ve 37-46 yaş aralığındaki olgularla 67 yaş sonrası olgular arasında 2 kat fark olduğu gözlenmektedir. Buna karşılık serum kalsiyum seviyeleri tüm dekadlarda anlamlı farklılık göstermemektedir. **Kadın olgularda ise parathormonda bu değişiklik bulunmamıştır. Erkeklerde parathormondaki bu artış azalan kemik kitlesine ve kalsiyum kaybına aranan cevap olabilir. Bu artış sonucunda serum kalsiyum seviyelerinin sabit tutulmakta olduğu gözlemlenmiştir.**

**Bulgularımıza dayanarak kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin kemik döngüsünü hassas bir şekilde gösterdiğini ve osteoporozun erken tanı, tedavi ve izleminde kullanılan yöntemlere yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda özellikle serum CTx düzeylerinin kemik metabolizmasıyla paralel değişiklikler gösterdiği ve kadın olgularda yaş gruplarına göre ostaz ve CTx düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızda menopozda ostaz ve CTx arasında tespit edilen pozitif korrelasyona dayanarak osteoporoz tedavisi yapılırken menopoz döneminde kemik yapımının yıkımına paralel olarak artmış olabileceğini akılda tutmak gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca bulgularımız erkeklerde de osteoporozun, kadınlarda olduğu kadar hassas takip edilmesi ve sağlık kontrolü programlarına kemik döngüsü belirteçlerinin eklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.**

## ÖZET

Osteoporoz ile ortaya çıkan sorunların önlenmesi erken tanı ile mümkün olabilir. Bu nedenle osteoporozda kemik belirteçlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada 35 yaş üstü kadın ve erkeklerde kemik yapım ve yıkımında önemli olan biyokimyasal kemik belirteçlerinin yaş ile değişimi, menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda özellikle ostaz ile CTx arasındaki ilişki, erkeklerde dekadlara göre kemik döngüsü ve kemik döngüsü belirteçlerinin osteoporozun erken tanısındaki değeri araştırılmıştır.

Kemik yapım belirteci olarak kemiğe spesifik alkalen fosfataz ve yıkım belirteci olarak da CTx araştırılmıştır. Erkeklerde kemik döngüsünde yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, kadınlarda menopozla birlikte hızlı bir artış saptanmıştır. Ayrıca menopoz döneminde özellikle kemik yıkımını gösteren CTx'te artış beklerken kemik yapım belirteci olan ostazda da, CTx'e paralel ciddi bir artış gözlenmiştir.

Kemik döngüsü belirteçlerinin yaş ile değişimi incelendiğinde ostaz, CTx ve parathormon arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Erkek olguların bulgularına baktığımızda parametreler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olsa da özellikle parathormon düzeylerinin her 10 yılda giderek arttığı ve 37-46 yaş aralığındaki olgularla 67 yaş sonrası olgular arasında 2 kat fark olduğu gözlenmektedir. Buna karşılık serum kalsiyum seviyeleri tüm dekadlarda anlamlı farklılık göstermemektedir.

Bulgularımıza dayanarak kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin kemik döngüsünü hassas bir şekilde gösterdiğini ve osteoporozun erken tanı, tedavi ve izleminde kullanılan yöntemlere yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

## **SUMMARY**

It is possible to prevent the problems related to osteoporosis with early diagnosis. The aim of this study is to investigate the use of serum biochemical bone turnover markers to establish an early diagnosis in osteoporosis. For this purpose, the age dependent alteration of serum biochemical bone turnover markers which have major affect on formation and resorption of bone tissues have been studied. The correlation between serum levels of CTx and ostase among premenopausal and postmenopausal women, the bone turnover rate among men and the significance of serum bone turnover markers in early diagnosis of osteoporosis were also scrutinized.

This study was performed among the women and men aged over 35. We investigated the serum levels of bone specific alkaline phosphatase as a bone formation marker and CTx as a bone resorption marker. A rapid increase at the bone turnover rate has been identified in post-menopausal women. Unlike in post-menopausal women, there was no statistically significant correlation between the age and bone turnover rate in men. Furthermore; in addition to an expected increase at the serum level of CTx (a bone resorption marker) there was a significant rise at the serum level of ostase (a bone formation marker) in the post-menopausal period group.

The rate of age-related alteration of serum bone turnover markers has also been observed. A statistically significant correlation has been determined among the serum levels of ostase, CTx and parathormone. There was no statistical difference among the serum parameters of male cases. However, it is notably detected that the level of serum parathormone is rapidly increased in every decade per se, and the level of serum parathormone is twice more in men older than 67 compared to the men aged between 37 and 46. In contrast, the level of serum calcium did not differ significantly according to decades.

It is concluded that, the serum level of bone formation and resorption markers indicates the level of bone turnover accurately. The serum level of bone formation and resorption markers is useful in early diagnosis and in treatment screen processes of the osteoporosis.

## KAYNAKLAR

1. Ahlborg HG, Johnell O, et al. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003;349:327-34
2. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14 (Suppl 3):S13-8.
3. Apone S, Lee MY. et al. Osteoclasts generate cross-linked collagen N-telopeptides (NTx) but not free pyridinolines when cultured on human bone. *Bone* 21, 129-136. 1997
4. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Aug ; 50(4) : 764-74
5. Blanchard F, Novella JL. Osteoporosis, a real public health problem. *Soins Gerontol* 2001;31:12-3.
6. Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002;43:535-7.
7. Bonadio J, Jepsen KJ, et al. A murine skeletal adaptation that significantly increases cortical bone mechanical properties. Implications for human skeletal fragility. *J Clin Invest* 1993;92:1697-705
8. Boskey A.L., Posner A.S. Bone structure, composition and mineralization. *Symposium on Metabolic Bone Disease* 1984; vol 5:597-613
9. Bouxsein ML. Biomechanics of age-related fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis. Second Edition. Volume 1.* San Diego: Academic Press 2001:509-31
10. Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 5):S118-27.
11. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:897-911.
12. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2003; 67(7):1521-6
13. Chailurkit LO, Piaseu N, Rajatanavin R. Influence of normal ageing on mechanism of bone loss in women and men in Bangkok. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(8):915-21.
14. Cormier C. Epidemiology, diagnosis and treatment of osteoporosis. *Current Opinion Rheum* 194;6:329-335.
15. Currey JD. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 5):S29-36.

16. Delmas P.D., Eastell R, Garnero P, Seibel M.J., Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis int. Suppl* 2000;6:52-17
17. El- Kaissi S, Pasco JA, et al. Femoral neck geometry and hip fracture risk: the Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2005;16:1299-303.
18. Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group. *QJM* 1998; 91(2):71-92
19. Friedman AW. Important determinants of bone strength. Beyond bone mineral density. *J Clin Rheumatol* 2006;12:70-7
20. Frisoli A Jr, Paula AP, et al. Hip axis length as an independent risk factors for hip fracture independently of femoral bone mineral density in Caucasian elderly Brazilian women. *Bone* 2005;37:871-5.
21. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, et al. Comprasion of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endoc Metab* 1994;79: 1693-700
22. Garnero P,Sornay Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-349.
23. Garnero P, Dargent-Molina P, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? *Osteoporosis Int* 1998;8:563-9.
24. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). *Osteoporosis vol.2*, 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001; p.459-78.
25. Hannon Ra, Greenfield DM, Eaglaton AC, et al. Multiple measurements of markers of bone turnover predict change in bone mineral density (abstract). *J Bone Miner Res* 2000;15 (suppl 1): S405
26. Hauselmann HJ. Osteoporosis in men. XIIIth European Congress of Rheumatology, Amsterdam, June 1995:Supplement No.2(24):73-6.
27. Iwamoto J, Takeda T ve ark Comparison of effect of treatment with etidronate and alendronate on lumbar bone mineral density in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J.* 2005;46:750-8.
28. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and 21<sup>st</sup> century. *Am J Med* 1997, 103(2A): 20S-25

29. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5): 795-806.
30. Joseph ML, Edward HR, et al. Osteoporosis: diagnosis and treatment of osteoporosis. *Bone Joint Surg* 1996;78(4):618-632.
31. Kaufman JM. Osteoporosis in the elderly man. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64(2):141-7.
32. Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, Heinonen A, Vuori I, Jarvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996 18(suppl 1):S57-63
33. Kaplan F.S., Osteoporosis, Pathophysiology and Prevention, *Clinical Symposia*, 1987; 39:1-32
34. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. 1991 Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 73: 1332-9
35. Keaveny TM, Morgan EF, et al. Biomechanics of trabecular bone. *Annu Rev Biomed Eng* 2001;3:307-33.
36. Keller TS. Predicting the compressive mechanical behavior of bone. *J Biomech* 1994;27:1159-68.
37. Kim SW, Park do J et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J.* 2005;52:667-74.
38. Lehninger A.L. (ed.). *Principles of Biochemistry*. Second edition 1993; 160-195.
39. Leung JY, Ho AY, Ip TP et al. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone.* 2005;36:358-64.
40. Liel Y. Osteoporosis in men. *Harefuah* 2002; 141(2):170-7.
41. Looker AC, Orwoll ES, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12: 1761-1768
42. Looker AC, Bauer DC, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: Current status and future directions. *Osteoporosis Int* 2000;11:467-80.
43. Lotz J, Cheal EJ, et al. Stress distributions within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 1995;5:252-61.
44. Martin B. Aging and strength of bone as a structural material. *Calcif Tissue Int* 1993;53(Suppl 1):S34-40.



45. Mosekilde L. Iliac crest trabecular bone volume as predictor for vertebral compressive strength, ash density and trabecular bone volume in normal individuals. *Bone* 1988;9:195-9.
46. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodvvel V.W., The Extracellular Matrix. Murray R.K., Granner D.K. (derleyenler), Harper's Biochemistry. 1993;57: 634-646.
47. Myers ER, Wilson SE. Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine* 1997;22(Suppl 24):S25-31
48. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1226-34
49. Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North America* 1994;20(3): 535-559.
50. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the elecys\_Crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type 1 collagen C-telopeptides. *Clinical chemistry* 2001; 47:1410-1414
51. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB et al. Effect of salcotonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992; 305: 556-61
52. Parviainen MT, Jaaskelainen K, et al. Urinary bone resorption markers in monitoring treatment of symptomatic osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999;279(1-2):145-154.
53. Quality of life of European foundation for Osteoporosis. *Osteoporos int.*1999, 10;150-60
54. Rotella DP. Osteoporosis: challenges and new opportunities for therapy. *Curr Opin Drug Devel* 2002;5(4):477-86.
55. Ruff C, Hayes W. Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging. *Science* 1982;217:945-7.
56. Seeman E. Osteoporosis in men: Epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 95(suppl 5A),1993; 225-85.
57. Seeman E. Osteoporosis in men. *Osteoporos Int(Suppl)* 1999;2:97-110.
58. Seibel M. J. Molecular markers of bone turnover: Biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporosis int. Suppl* 2000;6:5 18-29
59. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone* 1997;21:191-9.

60. Tuck SP, Raj N, Summers GD. Is distal forearm fracture in men due to osteoporosis? *Osteoporos Int* 2002;13(8):630-6
61. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone* 1993;14:595-608.
62. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 2002;13:97-104
63. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. Aventis Pharma Türkiye, İstanbul 2002: 9-13.
64. Van der Linden JC, Homminga J, et al. Mechanical consequences of bone loss in cancellous bone. *J Bone Miner Res* 2001;16:457-65.