

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

NORMOKALSEMİK HİPERPARATİROİDİLİ
HASTALARDA KEMİK YIKIM BELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gaye Kübra EMEKSİZ

TEKİRDAĞ - 2019

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren yanımda olan ve zorlu tez sürecim boyunca bana sabır gösteren, desteğini asla eksik etmeyen tez danışmanım, çok sevgili hocam Sayın Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN'e, hekimliklerini hayatım boyunca örnek alacağım, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Burhan TURGUT ile Sayın Prof. Dr. Gülsüm ÖZKAN başta olmak üzere, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bütün hocalarına, bütün başarılarımın ve hayatımın ortağı sevgilim, eşim ağatay EMEKSİZ' e teőekkür ederim.

Dr. Gaye Kübra EMEKSİZ

Tekirdağ, 2019

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR

TABLolar DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI	3
2.2. PARATHORMON METABOLİZMASI	5
2.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI	6
2.4. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	6
2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm Prevalansı	6
2.4.2. Primer Hiperparatiroidizm Etyopatogenez	7
2.4.3. Primer Hiperparatiroidizm Kliniği	7
2.4.4. Primer Hiperparatiroidizm Tanısı	8
2.5. NORMOKALSEMİK HİPERPARATİROİDİZM	9
2.5.1. Normokalsemik Hiperparatiroidizm Fiziopatolojisi	9
2.5.2. Normokalsemik Hiperparatiroidizmde Klinik	10
2.5.3. Normokalsemik Hiperparatiroidizm Tanısı	10
2.5.4. Normokalsemik Hiperparatiroidizm Ayırıcı Tanısı	11
2.6. KEMİK METABOLİZMASI	13
2.6.1. Kemik Yapısı	13
2.6.2. Kemik Modelingi	15

2.6.3. Kemik Remodelingi	15
2.6.4. Kemik Döngüsü Üzerine Etkili Faktörler	17
2.7. OSTEOPOROZ	19
2.7.1. Osteoporoz Tanımı	19
2.7.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi	19
2.7.3. Osteoporoz Etyolojisi	19
2.7.4. Osteoporozda Klinik	21
2.7.5. Osteoporoz Tanısı	22
2.8. KEMİK MİNERAL DANSİTESİ	22
2.8.1. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Yöntemleri	22
2.8.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Endikasyonları	23
2.8.3. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Bölgeleri	24
2.9. KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ	24
2.9.1. Kemik Yapım Belirteçleri	25
2.9.2. Kemik Yıkım Belirteçleri.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Tip 1 Kollajen N-Telopeptid Çalışması	32
3.2. Deoksipiridinolin Çalışması	33
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. ÖZET	50

8. KAYNAKLAR54

9. EKLER



SİMGE VE KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

BCE: Bone collagen equivalent (Kemik kollajen ekivalenti)

BMU: Basic multiselular unit

BSP: Kemik siyaloproteini

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca: Kalsiyum

CaSR: Kalsiyum duyarlı reseptör

CTx: Tip 1 kollajen C-telopeptit

DEXA: Dual enerji X-ray absorbsiyometrisi

DFA: İki enerjili foton absorbsiyometrisi

DHKK: Dehidrokolekalsiferol

DPD: Deoksipiridinolin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzym-like immuno sorbent assay

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HDL: High density lipoprotein

HPLC: High performance liquid chromatography

HPT: Hiperparatiroidizm

Hyp: Hidroksiprolin

KMD: Kemik mineral dansitesi

KS: Kortikosteroid

LDL: Low density lipoprotein

M-CSF: Macrophage colony stimulating factor

MDRD: Modification of Diet in Renal Diseases Study

MEN: Multiple endokrin neoplazi

MR: Manyetik rezonans

NaCl: Sodyum klorür

NTx: Tip 1 kollajen N-telopeptit

OC: Osteokalsin

OPG: Osteoprotogerin

pHPT: Primer hiperparatiroidizm

PICP: Tip 1 kollajen karboksiterminal propeptit

PINP: Tip 1 kollajen aminoterminal propeptit

PTH: Parathormon

RANKL: RANK ligand

SS: Standart sapma

TNF: Tümör nekrozis faktör

TRAP: Tartarat dirençli asit fosfataz

VDBP: Vitamin D bağlayan protein

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Osteoporoz etyolojisinde yer alan nedenler	21
Tablo 2: Kemik mineral dansitesi ölçümüne göre T skoru değerlendirmesi	23
Tablo 3: Hiperkalsemik ve normokalsemik hiperparatiroidizmlı hastalarda yaş, serum ve idrar biyokimya ile idrar tip 1 kollajen N-telopeptidve deokspiridinolin düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4: Hiperkalsemik ve normokalsemik hiperparatiroidizmlı hastalarda kemik mineral dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 5: Hiperkalsemik hiperparatiroidizmlı hastalarda femur boyun, lombervtrebra ve radius distal kemik mineral dansitesi ölçümlerinin NTX/kreatinin ve DPD/kreatinin düzeyleri ile korelasyonu	39
Tablo 6: Normokalsemik hiperparatiroidizmlı hastalarda femur boyun, lombervtrebra ve radius distal kemik mineral dansitesi ölçümlerinin NTX/kreatinin ve DPD/kreatinin düzeyleri ile korelasyonu	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kemiğin remodeling aşamaları	16
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (pHPT), endokrin hastalıklar içerisinde en sık üçüncü hastalık olup, ayaktan hastalardaki hiperkalseminin ise en sık nedenidir (1). Klinik olarak asemptomatik hastalıktan, başta böbrek ve kemikler olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler ve sinir sisteminin etkilendiği komplike hastalık olarak prezente olabilmektedir (2). Son yıllarda ölçüm yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile tanı alan pHPT vakalarının sayısı artmış, zamanında ve uygun tedavilerle komplikasyonların gelişmesi büyük ölçüde engellenmeye başlanmıştır. Ancak yine son 15 yıldır tanımlanan ve klasik pHPT'nin bir varyantı olan normokalsemik hiperparatiroidizimli hastalarda da özellikle iskelet sistemindeki etkilenmenin belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3).

Normokalsemik hiperparatiroidizm; serum total ve iyonize kalsiyumunun (Ca), serum albümin değerine göre düzeltilindiğinde normal aralıkta olduğu, ancak parathormon (PTH) düzeyinin normalin üzerinde olduğu durumdur. Normokalsemik hiperparatiroidizm tanısı koyabilmek için mutlaka PTH yüksekliğine yol açabilecek böbrek yetmezliği, tiyazid ve loop diüretik kullanımı, lityum kullanımı, vitamin D eksikliği, Ca malabsorbsiyonuna yol açan gastrointestinal hastalıklar ve idiyopatik hiperkalsiüri gibi durumların dışlanmış olması gereklidir (4).

Parathormon, iyonize serum Ca azaldığında hızlıca uyarılır ve kemikten demineralizasyon başlayarak, kemikten kana Ca akışı sağlanır. Böylece serum iyonize Ca normal seviyede tutulmaya çalışılır (5). Bu fizyolojik mekanizmanın kronik dönemde bir patolojik sonucu olarak, düşük kemik kütlesi yani osteoporoz meydana gelir. Osteoporotik hastalarda kemik fragilitesi artar ve bu da kırık riskinde artışı beraberinde getirir (6).

Osteoporoz kronik ağrılara, iskelet şekil bozukluklarına ve kırıklara yol açması nedeniyle morbiditesi yüksek bir hastalıktır ve erken tanınması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Osteoporoz tanısı için standart bir laboratuvar parametresi yoktur. Günümüzde en güvenilir ve hassas tanı yöntemi kemik mineral dansitesinin (KMD) ölçümüdür. Bunun için en yaygın kullanılan yöntem dual enerji X-ray absorpsiyometrisi (DEXA) dir. Ne var ki; DEXA ile KMD ölçümü, tanısal keskinliği yüksek olmasına karşın, osteoporoz tedavisine yanıtı geç gösteren ve uygulanma periyodu nispeten uzun olan bir yöntemdir (7,8).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, normokalsemik pHPT' li hastalarda, yüksek PTH düzeyinden kaynaklanan osteoporoz sıklığı azımsanmayacak düzeydedir. Bu hastalarda özellikle radius 1/3 distal uç ve femur boynunda etkilenme olduğu saptanmıştır (3).

Son dönemde osteoporozun tanısında ve takibinde kemik döngü belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu belirteçleri kemik yapım ve yıkım belirteçleri olarak 2 ana gruba ayırmak mümkündür. Yapım belirteçleri; alkalen fosfataz (ALP), tip 1 kollajen karboksiterminal propeptid (PICP) ve tip 1 kollajen aminoterminal propeptid (PINP) ve osteokalsindir. Yıkım belirteçleri ise; tip 1 kollajen N- telopeptid (NTx) ve tip 1 kollajen C- telopeptid (CTx), tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP), hidroksprolin (Hyp),hidroksilizin, piridinolin ve deoksipiridinolin (DPD), kemik siyaloproteini (BSP) ve osteoprotogerin (OPG) olarak sayılabilir. Osteoporozlu hastalarda kemik yıkım belirteçlerinin arttığı ve antirezorptif tedavilerden sonra 4. hafta gibi erken bir dönemde düzeylerinde azalma saptandığı belirtilmiştir. Bu süre KMD ölçümü için 6-12 ay kadardır (9,10).

Osteoporozlu hastalarda kemik döngü belirteçlerinin ölçümüne yönelik yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ancak yeni tanımlanmış bir antite olan normokalsemik pHPT' li hastalardaki osteoporoz özellikle radius distalinde ve femur boynunda olup, bu bölgelerdeki etkilenmenin kemik döngü belirteçlerini ne ölçüde etkilediğini ve kemik döngü belirteçlerinin normokalsemik pHPT' li hastalardaki osteoporozun tanı ve tedaviye yanıt takibinde kullanılabilecek uygun bir yöntem olup olmadığını gösteren çalışmalar literatürde az sayıdadır.

Bu çalışmamızda, hiperkalsemik ve normokalsemik pHPT' li hastaların, KMD ölçümleri ile kemik yıkım belirteçlerinden NTx' in ve DPD' nin üriner düzeylerini karşılaştırarak, bu belirteçlerin normokalsemik pHPT' li hastalardaki osteoporozun tanısı ve izleminde kullanılıp kullanılmayacağını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI

Kalsiyum, kemik mineralizasyonunda ve pek çok metabolik olayda rol almaktadır. Sağlıklı bir erişkinde 1-2 kg Ca mevcuttur ve bunun %99' u hidroksiapatit kristalleri şeklinde kemikte bulunmaktadır (11).

Kalsiyumun kemikte depolanması intrauterin dönemde başlar ve fetal yaşamın son trimesterinde artarak devam eder, çocukluk ve ergenlik çağında doruk noktaya ulaşır ve sonrasında yılda %1-2 oranında azalmaya başlar. Kemik dışı Ca, total vücut Ca' sının %1' inden azdır ve intraselüler ve ekstraselüler sinyalizasyonda, sinir iletiminde ve kas kontraksiyonlarında rol oynadığı bilinmektedir (11).

Kanda total Ca konsantrasyonu normalde 8.5-10.5 mg/dl (2.2-2.6 mmol) olup bunun %50'si iyonizedir. Geri kalanı iyonik olarak negatif yüklü proteinlere, daha çok da albümin ve immünglobulinlere bağlanır (bağlı Ca) veya fosfat, karbonat-sitrat, sülfat, okzalat veya diğer anyonlarla gevşek olan kompleksler (kompleks Ca) yapar. Laboratuvar testlerinde ölçülen Ca değeri total Ca olup; iyonize, bağlı ve kompleks Ca' yı birlikte içerir. Bu nedenle serum protein konsantrasyonlarındaki değişimler, direkt olarak kan total Ca konsantrasyonunu, iyonize Ca konsantrasyonu normal kalmasına karşın değiştirirler. Bunun için bir algoritma kullanılarak gerçek Ca düzeyleri ölçülür. Serum albümindeki her 1 gr düşme için, total serum Ca değerine (mg/dl) 0.8 mg/dl eklenir ve Ca değeri hesaplanır (11).

Normal serum iyonize Ca düzeyi 4.4 -5.2 mg/dl (1.1-1.3 mmol/L) dir. İyonize Ca' nın ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonu çok dar sınırlarda tutulur. İntraselüler sitozolik serbest

Ca düzeyleri ortalama 100 nmol/L olup, kandaki ve ekstraselüler sıvıdaki iyonize Ca konsantrasyonunun 10.000 katı daha düşüktür (11).

Kalsiyumun vücuda alınımı diyet yolu ile olur. Aktif Ca transportu esas proksimal ince bağırsaktan (duodenum ve proksimal jejunum) olup, az bir miktar aktif Ca absorpsiyonu ise ince bağırsağın bir çok bölgesinden yapılabilmektedir. Ca emilimi pankreas veya safra akımı eksikliğine neden olan hastalıklarda azalabilir. Büyüme, gebelik, laktasyon, diyetdeki Ca azlığı gibi Ca ihtiyacının arttığı durumlarda, renal 1.25(OH)₂ vitamin D₃ (aktif D vitamini) yapımının artması ile adaptasyon oluşur (11).

Günlük bağırsaktan absorbe edilmiş Ca, kandaki iyonize Ca konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Ortalama olarak her gün 8-10 gr Ca glomerüllerden filtre edilir ve bunun %2-3 ü idrarla atılır. Glomerüler ultrafiltratta Ca' nın %98'i tübüllerde absorpsiyona uğrar. Böbreklerde filtre olan Ca' nın %68-75'i proksimal tübülden geri emilir. Filtre olan Ca' nın diğer %20'si Henle kulbunun çıkan kalın kolunda absorbe olur, geri kalan %5'i de toplayıcı kanaldan emilir. Kanda Ca' nın arttığı hallerde kalsiyum duyarlı reseptör(CaSR) üzerinden emilim inhibe edilir. Bütün bu basamaklardaki olaylar, direkt veya indirekt olarak PTH' dan etkilenir. Distal tübüller ayrıca tiyazid diüretiklerin etki bölgesidir ve tiyazidler renal hücrelerin apikalinde eksprese olan sodyum klorür (NaCl) taşıyıcılarını bloke ederek, idrar Ca atılımını azaltır. Tersine diyetdeki sodyum yükü, loop diüretikleri veya salin infuzyonlarının neden olduğu artmış sodyum yükü, distal tübüllerden Ca absorpsiyonunu, tiyazidlerin tam tersi bir etki ile azaltır. Dolayısıyla böbrek, serum Ca konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli rolü oynamaktadır (11).

Özetle Ca homeostazı; bağırsak, böbrek ve kemikteki Ca transportunu kontrol eden bir hormonal sistemle sağlanır. Bu Ca regüle edici sistem 2 ana hormon ve onların reseptörleri sayesinde işlemektedir; kandaki PTH ve PTH reseptörü, 1.25(OH)₂ vitamin D ve vitamin D reseptörü, iyonize Ca ve CaSR bu sistemi oluştururlar. Kan iyonizeCa' sı direkt olarak PTH' yı, PTH da CaSR' yi aktive eder. İyonize Ca ayrıca PTH salgısını 1.25(OH)₂ vitamin D yapımı üzerinden indirekt olarak etkiler (11).

Serum Ca' sındaki azalma, paratiroid bezinde CaSR' leri inaktive eder ve PTH salgısı artar, böbrekteki PTH reseptörleri aktive olur ve tübüler Ca absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonu artar. Artmış PTH, böbrekten 1.25(OH)₂ vitamin D yapımını uyarır ve bağırsaktaki vitamin D reseptörünü aktive ederek, bağırsaktan Ca absorpsiyonunu artırır, serum

Ca' s'ı yükseldiğinde ise PTH salgısını azaltır ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Serum Ca' sındaki azalma böbrekteki CaSR' leri de inaktive ederek Ca reabsorbsiyonunu artırır ve PTH etkisini güçlendirir (11).

2.2. PARATHORMON METABOLİZMASI

Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm kadar olup, her bir bezin ağırlığı 10 mg ile 80 mg arasında değişmektedir. Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber, insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Paratiroid bezler, Ca fizyolojisinin başlıca düzenleyicisi olan PTH' yı üretirler. Hormon 110 aminoasit zincirinden ibaret bir polipeptid olan "preprohormon" halinde ribozomlarda sentez edilir. Çeşitli aşamalardan sonra 84 aminoasitlik olgun hormon (intakt PTH) halinde hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir (5).

Parathormonun öncelikli fonksiyonu ekstraselüler sıvının Ca konsantrasyonunu normal aralıkta tutmaktır. 1.25(OH)₂ vitamin D, böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak, 25-hidroksi-kolekalsiferolden, aktif D vitamini formu olan 1.25-dihidroksi-kolekalsiferol yapımını artırır. Böylece bağırsaktan Ca ve fosfatın emilimi artar. Hormon, kemik ve böbrek üzerine doğrudan ve 1.25-dihidroksi-kolekalsiferol (1.25(OH)₂ vitamin D=aktif D vitamini) sentezi üzerinden etkileriyle bağırsakta dolaylı etki göstererek, serum Ca konsantrasyonunu düzenler. PTH üretimi serum iyonize Ca konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Hipokalsemiye doğru eğilim olduğunda dakikalar içinde artan PTH sekresyonu ile hidroksiapatit kristalleri şeklinde depolanmış kemik mineralinin çözünme hızı artar ve kemikten kana Ca akışı hızlanır, Ca' nın renal atılımı azalır ve bağırsaktan Ca emilimi artarak serum Ca düzeyi arttırılmaya çalışılır. Serum Ca;8.5-10.5 mg/dl aralığında tutulur (5).

Ayrıca PTH' nın karaciğer ve böbrekte glukoneogenezi arttırıcı, meme bezlerinde Ca konsantrasyonunu ve yağ hücrelerinde lipolizi arttırıcı etkileri de vardır (5).

Parathormon fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferel sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum Ca konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak bozulmalar görülmektedir (5).

2.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Vitamin D olarak bildiğimiz 7-dehidrokolekalsiferol (7-DHKK) bir proreormondur. Vitamin D, yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur, ya diyetle alınır ya da epidermiste mevcut provitamin D3, 7-DHKK'den fotosentez yoluyla oluşur. Vitamin D3 dermo-epidermal bileşkeden dolaşıma taşınır ve yüksek afinitesi nedeniyle hemen dolaşımdaki vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) ve albümine bağlanır. Deriden gelen vitamin D3 ile diyetle gastrointestinal sistemden vücuda giren vitamin D2 biyolojik olarak inaktiftirlerve kana geçtiklerinde önce karaciğer parankiminde 25-hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 25-hidroksivitamin D3' e (25OH D3) dönüşür. 25-OHD3, en fazla miktarda mevcut stabil metabolittir ve vitamin D'nin serumdaki en iyi göstergesidir. 25-OHD3, daha sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif hormon olan 1.25 dihidroksi vitamin D3 (1.25(OH)2D3 = kalsitriol)' e dönüşür. Böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzim düzeyi, PTH tarafından kontrol edilir, PTH'nın sentezi ise, serumdaki Ca ve fosfor ile regüle edilir (12).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 50 ml/dk altına inerse böbrekten 1.25(OH)2D3 yapımı azalır ve Ca malabsorbsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm (HPT) ve sonuçta osteoporoz ve osteomalazi meydana gelir (12).

Vitamin D metabolitleri sistemik Ca homeostazında, bağırsak, böbrek ve kemikteki etkileri ile önemli rol oynar. Kalsitriol, oral olarak alınmış olan Ca' nın aktif olarak bağırsaktan absorbsiyonunu ve tübüler reabsorbsiyonunu vitamin D reseptörleri üzerinden sağlar ve normal fizyolojik serum Ca düzeylerinin idamesini temin eder (12).

2.4. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Primer hiperparatiroidizm bir veya daha fazla paratiroid glanddan aşırı derecede PTH salgılanması ile meydana gelen bir klinik tablodur (3). pHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan izlenen hiperkalseminin en sık nedenidir (1).

2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm Prevalansı

Primer hiperparatiroidizmin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0.25'i ile %0.66'sı arasındadır. Kadın-erkek oranı yaklaşık 3:1' dir. İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra yükselir (42). Olguların çoğu sporadik olup, yaklaşık %5' i aileseldir. Nedenleri; olguların %80-85' inde tek paratiroid adenomu, %4-5' inde çift adenom, %10-15' inde çoklu

bez hiperplazisi ve %1' den azında paratiroid kanserini içerir (43). pHPT komponenti ile birlikte olan ailesel sendromlar; multipl endokrin neoplazi (MEN) 1, MEN 2A, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu ve şiddetli neonatal pHPT' dir. pHPT' nin prevalansı ve klinik özellikleri, çeşitli kalıtsal sendromlar için farklılık gösterir.

2.4.2. Primer Hiperparatiroidizm Etyopatogenezi

Paratiroid adenomları, paratiroid hücresinde meydana gelen DNA mutasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle adenomların oluşmasına, genetik delesyonlar sonucu, tümör süpresör genlerin kaybı sebep olmaktadır. Baş-boyun ışınlanması veya uzun yıllar lityum kullanılması da pHPT etyolojisinde rol almaktadır (3).

2.4.3. Primer Hiperparatiroidizm Kliniği

Primer hiperparatiroidizmin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve iskelet sistemi komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir. Günümüzde hastaların çoğu, tanı anında pHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip değildir ve sıklıkla insidental bulgularla saptanır (2). Asemptomatik pHPT, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili spesifik semptom ya da bulguların yokluğu olarak tanımlanan hiperparatiroidizmdir. Yani asemptomatik pHPT denildiğinde, klasik hiperparatiroidi semptomatolojisinin bulunmadığı hasta grubu anlaşılmaktadır.

Hafif ve asemptomatik pHPT sıklıkla birbirleri yerine kullanılan terimlerdir. Ancak hafif pHPT son yıllarda; hiperkalsemik semptomlar ya da kemik ve renal hastalık olmaksızın stabil hiperkalsemiye neden olan PTH fazlalığı ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır (44).

Genel olarak semptomatik olduğunda pHPT; fenalık hissi ve yorgunluk, kas güçsüzlüğü gibi spesifik olmayan semptomlarla, poliüri, polidipsi, renal kolik gibi renal semptomlarla, epigastrik hassasiyet, anoreksi, kusma, kabızlık, abdominal ağrı gibi gastrointestinal semptomlarla, konfüzyon, letarji, depresyon, demans, kognitif bozukluk, koma gibi santral sinir sistemi semptomlarıyla, hipertansiyon, eklem ağrıları, kemik ağrıları, eklemlerde şişlik, kemik deformitesi, kırıklar, pruritus, göz yanması, bant keratopati ile karakterize olmaktadır. Son

yıllarda laboratuvarlarda otomasyonyöntemi ile taramaların uygulanması sonucu birçok vaka semptomsuz iken yakalanabilmektedir (3).

2.4.4. Primer Hiperparatiroidizm Tanısı

Primer hiperparatiroidizmden şüphelenildiğinde ya da hiperkalsemi belirlendiğinde, biyokimyasal doğrulama gereklidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Hiperkalseminin hospitalize hastalarda en yaygın nedeni malignensi iken, ayaktan hastalardaki en yaygın nedeni pHPT' dir (45). pHPT tanısı; böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, intestinal emilim anormallikleri ve renal yetmezlik gibi sekonder hiperparatiroidi nedenleri dışlanarak, yüksek serum Ca seviyesi ile birlikte PTH yüksekliği ile doğrulanır. pHPT' den şüphelenildiğinde yapılması gereken ilk rutin biyokimyasal panel; serum total ve iyonize Ca, PTH, fosfor, kreatinin, albümin, 25-OH vitamin D ve 24 saatlik idrar Ca' sını içerir.

Tanı konması sıklıkla kolaydır, ancak biyokimyasal değerlendirme karmaşık bir tablo ortaya koyabilir. Bunun sebebi, pHPT' nin normal serum PTH ve Ca seviyeleriyle de prezente olabilmesidir. Normokalsemik pHPT' den şüpheleniliyorsa, tanı albümine bağlı normal total ve iyonize Ca konsantrasyonları ile doğrulanmalıdır (46). Ek olarak, iyonize Ca şüpheli pHPT' li hipotalbüminemik hastalarda (örneğin siroz ve nefrotik sendromlu hastalar) tanısal olabilir. İyonize Ca, özellikle pHPT' li hastalarda, albümine göre düzeltilmiş total Ca' ya göre gerçek Ca durumunu daha doğru bir şekilde yansıtır. Klasik pHPT, yüksek serum Ca ve PTH seviyeleri ile tanımlanmaktadır (45).

Hiperkalsemi tanısı için, farklı zamanlarda en az iki kere kan alınmalıdır. Lityum ve tiyazid diüretiklerine bağlı hiperkalsemilerde PTH' nin yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Kemik yapım (osteokalsin (OC), kemiğe özgü ALP) ve yıkım (TRAP, Hyp, kollajenin hidroksipiridinyum çapraz bağları, NTx ve CTx) belirteçlerinin de artmış olması beklenir (3).

Görüntüleme, asemptomatik vakalarda direkt radyolojik tetkiklerle kemiklerde belirgin bir bulgu saptanamamaktadır. İleri vakalarda direkt grafilerde el kemiklerinin distal falankslarında saptanan subperiosteal rezorbsiyon tipik bir bulgudur. Kafa kemiklerinde tuz-biber görünümü de saptanabilir. Yaygın kemik demineralizasyonu mevcuttur. Kemiklerde mineral kaybının ve erozyonun en çok görüldüğü bölgeler, el parmaklarının distal falanksları, klavikular, distal ulna, femur boynu inferioru, proksimal tibiannın medialidir. KMDölçümü her vakadayapılmalıdır. Özellikle 1/3 distal radius, kortikal kemiktenzeningoldüğü ve pHPT' de

özellikle kortikal kemik kaybı görüldüğü için, bu bölgeden yapılacak ölçümler çok değerlidir (3).

Boyun ultrasonografisi (USG) %75 vakada paratiroid adenomunu lokalize edebilmektedir. Teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi ile paratiroid adenomu görüntülenebilir. Manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri boyun görüntülemesinde USG' ye kıyasla pek başarılı bulunmamaktadır, ancak mediasten ve atipik lokalizasyonlu paratiroid adenomlarını göstermede işe yarayabilirler (47).

2.5. NORMOKALSEMİK HİPERPARATIROIDİZM

Primer hiperparatiroidizmin normokalsemik prezentasyonu, başka bir deyişle pHPT' nin normokalsemik seyri olduğu düşünülen normokalsemik pHPT, yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum Ca konsantrasyonları ile karakterizedir (4). Prevalansı ise net olarak bilinmemektedir (48). Normokalsemik pHPT' nin tanısında, normal Ca konsantrasyonları ile birlikte sekonder ya da kompensatuar PTH yüksekliği ile ilişkili D vitamini yetersizliği, böbrek yetmezliği, PTH' yı yükselttiği bilinen ilaçlar (tiyazidler, bifosfonat, denosumab ve lityum), hiperkalsiüri, gizli malabsorbsiyon sendromları gibi bozuklukların dışlanması gereklidir (4). Bu hastalar normokalsemik olsalar da, semptomatik pHPT' nin nefrolitiazis ve osteoporozu içeren komplikasyonları ile prezente olabilmektedirler (48). Tanı anında komplikasyonsuz hastalar, hastalık progresyonu takibi için gözlemlenmelidir.

2.5.1. Normokalsemik Hiperparatiroidizm Fiziopatolojisi

Normokalsemik pHPT' nin fiziopatolojisi hakkında bilgiler sınırlıdır. Normokalsemik pHPT' li hastalarda PTH' nin kemik ve böbrekler üzerine biyolojik etkilerine karşı direnç olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda normokalsemik pHPT' li hastalarda 1.25(OH)₂ vitamin D ve kemik döngü belirteçleri olan serum OC düzeyi, idrarda DPD düzeyi hiperkalsemik pHPT' li hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (56). Yine bazı klinik çalışmalarda menopozdaki kadınlarda östrojen tedavisinin serum ve idrar Ca ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (57).

Normokalsemik pHPT' nin fizyopatolojisi ile ilgili diğer görüş hiperkalsemik formun değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bazı çalışmalarda, pHPT' nin klinik seyrinin bifazik olduğu belirtilmektedir. Buna göre, hastalığın ilk fazı subklinik evredir ve henüz hiperkalsemi oluşmadan PTH değerinde artış olmaktadır. Bu erken safhada artan PTH konsantrasyonunun kortikal kemik dansitesinde azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir. Karakteristik dansitometrik bulgular olmadan, normokalsemi ve PTH yüksekliği ile karakterizedir. Bununla birlikte normokalsemik dönemin ilk bölümü subklinik olmasına rağmen, klinik evrenin normokalsemik safhada başladığı düşünülmektedir (58). İkinci faz klinik bulguların olduğu, hiperkalseminin geliştiği evredir.

2.5.2. Normokalsemik Hiperparatiroidizmde Klinik

Normokalsemik pHPT vakalarının %73' ünde düşük kemik yoğunluğu, %11' inde kırıklar, %5' inde böbrek taşları görülür. Herhangi bir bölgede osteoporoz saptanma oranı %50' dir. Osteoporoz en sık radius 1/3 alt uçta, ikinci olarak kalçada, sonra da lomber bölgede sık görülmektedir. Uzun dönem takip çalışmalarında hastaların ortalama %20' lik bir kısmının hiperkalsemik olduğu görülmüştür (3). Yapılan bazı çalışmalarda normokalsemik pHPT' li hastalarda LDL/HDL oranı, LDL ve total kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ca düzeyi normal olan bireylerde PTH yüksekliği kardiyovasküler hastalık gelişimi için de risk faktörü olarak düşünülmektedir (1).

2.5.3. Normokalsemik Hiperparatiroidizm Tanısı

Normokalsemik pHPT tanısı koyabilmek için bazı durumların dışlanması gerekir. Tanımda belirtildiği gibi normokalsemik pHPT' li hastaların total ve iyonize serum Ca değerlerinin tanı ve takip döneminde sürekli normal olması ve PTH artışına neden olacak sekonder bir sebebin olmaması gerekir.

Klasik pHPT' li hastalar takiplerinin önemli bir bölümünde hiperkalsemiktirler. Fakat bu hastaların hastalıklarının bazı dönemlerinde total veya iyonize serum Ca düzeyleri normal olabilir. Bu durumu normokalsemik pHPT' den ayırmak önemlidir. pHPT' li hastaların bir kısmında hastaların total serum Ca düzeyleri normal olup, iyonize serum Ca ve PTH düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (49). Bununla birlikte hem total hem de iyonizeCa düzeyi

mutlaka bakılmalıdır. PTH yüksekliği olan, total ve iyonize Ca değerleri normal olan hastalarda normokalsemik pHPT tanısı koymak için 3-6 aylık periyotlarda en az 2 PTH, total ve iyonize Ca ölçümü yapılması önerilmektedir (50). Ca değeri normal olan hastalarda hipoalbuminemi gerçek hiperkalsemiyi maskeleyebilir. Bu hastalarda kan albümin değeri değerlendirilmeli ve albümin değeri 4 g/dl' nin altında olduğunda albümine göre düzeltilmiş total Ca değeri hesaplanmalıdır. Bu durumda “düzeltilmiş Ca (mg/dl)= ölçülen Ca (mg/dl)+ 0.8x(4- serum albumin (g/dl))” formülü ile hesaplanmaktadır (11). Normal gibi görülen Ca değerinin albümin değerine göre düzeltildiğinde yüksek olduğu görülebilir. Bu durum normokalsemik pHPT olarak tanımlanmamalıdır.

2.5.4. Normokalsemik Hiperparatiroidizm Ayırıcı Tanısı

a. Vitamin D eksikliği: pHPT' de artan metabolik klirensle bağlı 25-OH vitamin D düzeyi düşüklüğü sıktır. Bu nedenle pHPT' li tüm hastalarda 25-OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir. pHPT' li hastalarda D vitamini yetersizliği varlığında, D vitamini replasmanı ile serum düzeyinin 20 ng/ml (50 nmol/l) üzerinde tutulması önerilmektedir (50). 25-OH vitamin D düzeyi ile PTH düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Normokalsemik pHPT tanısı koyabilmek için 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/ml (75 nmol/l)' nin üstüne çıkarılması önerilmektedir (50). Bazen normokalsemik olan hastalar, 25-OH vitamin D düzeyi 30 ng/ml' nin üzerine çıkarıldığında hiperkalsemik hale gelebilmektedirler. Bu durumda tanı normokalsemik pHPT değil, klasik hiperkalsemik pHPT olacaktır.

b. Kreatinin klirensinde azalma: GFH 60 ml/dk' nin altına düştüğünde PTH düzeyi artmaya başlar (51). Bu nedenle normokalsemik pHPT tanısı koyabilmek için GFH' nin 60 ml/dk' nin üzerinde olması gerekir.

c. İlaç kullanımı: Tiyazid grubu diüretikler, postmenopozal osteoporozun tedavisinde kullanılan ilaçlardan bifosfonatlar ve denosumab ile lityum PTH artışına neden olduğu bilinen ilaçlardır. Tiyazidler, bifosfonatlar ve denosumab PTH değerini fizyolojik olarak yükseltirler (50). Lityum ise paratiroid bezlerinin dolaşımdaki Ca' ya duyarlılığını

azaltmaktadır. Ayrıca idrardan Ca atılımını da azaltır (52). Bifosfonatların kronik kullanımı ile PTH artışı azalır veya normale döner. Denosumab 6 aylık aralarla enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup, PTH artışı enjeksiyondan sonraki yaklaşık ilk 3 aylık dönemde görülmektedir (50). Tiyazid veya lityum kullanan hastalarda PTH yüksekliği devam ediyorsa, normokalsemik pHPT tanısı koyabilmek için tıbbi açıdan tedavi kesilebiliyorsa birkaç ay ilaç kesilmelidir. Bundan sonra hasta PTH yüksekliği açısından tekrar değerlendirilmelidir.

d. İdiopatik hiperkalsiüri: Hiperkalsiürisi olan hastalarda idiyopatik hiperkalsiüri ile normokalsemik pHPT' ye bağlı hiperkalsiüriyi ayırmak için düşük doz (12.5-25 mg/gün) hidroklorotiyazid tedavisi verilir. Bu tedavi ile idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda idrar Ca düşer, artmış olan PTH değeri normale döner. Normokalsemik pHPT' li hastalarda ise yüksek idrar Ca ve PTH yüksekliği devam eder (53).

e. Loop diüretikleri: Loop diüretikleri ile tedavi edilen hastalarda idrar Ca atılımında artış ve PTH yüksekliği görülebilir (54). Bu hastalarda normokalsemik pHPT tanısı koymak için diüretik tedavisi kesilmelidir.

f. Kalsiyum malabsorbsiyonu ile ilgili gastrointestinal hastalıklar: Çölyak Hastalığı (gluten enteropatisi), bariatrik cerrahi veya diğer nedenlerle yapılan biliopankreatik diversiyon ameliyatları, pankreas hastalıkları ve diğer bazı nadir görülen hastalıklara bağlı olarak Ca malabsorbsiyonu gelişebilir (55).

2.6. KEMİK METABOLİZMASI

2.6.1. Kemik Yapısı

Kemikler, organizmayı ayakta tutan ve organizmanın bütünlüğünü sağlayan iskelet sistemini oluşturan güçlü yapılardır. Kemik doku, yapısındaki kollajenin mineralizasyonu ile canlılık ve sağlamlık kazanan bir bağ dokudur. Kemik yapı,iskelet kaslarının tendonlarına yapışma yeri sağlar ve bu kasların kontraksiyonu ile vücut hareketini sağlar. Kranium ve toraks boşluğundaki iç organları ve diğer yumuşak dokuları korur. Ca, fosfat ve diğer iyonları depolar; bu iyonların vücut sıvılarındaki dengesini sağlar. Barındırdığı kemik iliği sayesinde hematopoez için uygun ortam oluşmuş olur (13,14).

Vücuttaki kemikler, yassı kemikler (kafatası, skapula, mandibula vs.) ve uzun kemikler (tibia, femur, humerus) olarak 2 ana yapıdadır. Uzun kemiklerde genişleme gösteren uçlara “*epifiz*” denilmektedir. Kemiğin ortasındaki uzun bölgeye “*diafiz*” (midshaft) denir. Epifiz ile diafiz arasında kalan bölgeye ise “*metafiz*” adı verilir. Büyümekte olan kemik yapıda epifiz ile metafiz arasında kalan kıkırdak tabakaya “*epifizyel kıkırdak*” (growth plate) denir. Bu bölgede yer alan proliferatif hücreler ve genişleme gösteren kıkırdak matriksi kemik yapının uzunlamasına büyümesinden sorumludur (14).

Kemiğin dış kısmındaki yoğun, kavitasyon gösteren yapıların olmadığı sert ve kalsifiye doku tabakası “*kemik korteksi*” dir. Kemiğin diafizinde, bu yapının iç kısmında, kemik iliğinin depolandığı “*medüller kavite*” vardır. Metafiz ve epifize doğru gittikçe, kemik korteksi progresif olarak inceler ve bu yapının iç yüzeyini ince kalsifiye trabeküler kemik yapı alır. Tüm vücut iskeletinin % 80’ini kortikal kemik oluştururken, %20’sini trabeküler kemik oluşturur. Kemik döngüsünün oluştuğu ortamın büyük kısmını trabeküler kemik oluşturmaktadır (14,15).

Kemik matriksi, organik ve inorganik bileşenleri olan bir yapıdır. Matriks kuru ağırlığının yaklaşık %70’ i inorganik madde, %5-8’i su ve kalan kısmı organik veya ekstraselüler matriks tarafından oluşturulmaktadır(13). İnorganik yapı içerisinde yüksek oranlarda Ca ve fosfat bulunur. Bu moleküller kemikte hidroksiapatit kristali $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluştururlar. Ca ve fosfatın yanısıra magnezyum, bikarbonat, sodyum, hidroksil, potasyum, klor, sitrat ve flor da inorganik kemik matriksi içinde yer almaktadır. Kemik matriksinin organik komponentinin yaklaşık %90-95’lik kısmı tip 1 kollajenden oluşmaktadır (13,16).Deri ve tendonlardaki tip 1 kollajenden farklı olarak kemikteki tip 1

kollajenin mineralize olabilme kapasitesi vardır. Kollajen dışında organik matriks yapı içerisinde amorf yapıda glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler bulunur (14).

a. Osteoblastlar: Kemik matriksin organik kısmının sentezinden sorumlu olan hücrelerdir. Bu hücreler, fonksiyonel olarak kemik oluşumu ve remodeling için gerekli olan başta tip 1 kollajen ve diğer non-kollajenöz proteinleri salgılayan hücrelerdir (17). Orijinleri mezenkimal kök hücreleridir (13,14). Osteoblastlara ait plazma membranı, karakteristik olarak yüksek ALP aktivitesine sahiptir. Bu aktivite özellikle kemik matriks sentezi sırasında doruk noktaya çıkar, serum ALP düzeyi, kemik formasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (13,14). Osteoblastlar üzerinde yer alan reseptörler; PTH, PTH ilişkili protein, büyüme hormonu, glukokortikoid, vitamin-D3, östrojen, insülin, prostanoidler, prolaktin, retinoidler, IGF 1-2, TGF-beta, TNF-alfa, IL 1,3,4,8,11, endotelin ve nitrik oksittir. Osteoblast aktivitesi, hücre üzerinde bulunan reseptörlere bağlanan bu parakrin ve otokrin büyüme faktörleri ile düzenlenir (18-20).

b. Osteositler: Osteoid içine konumlanmış olan osteoblastlardır. Her bir osteosit, kemik lameller yapısı arasına yerleşmiş olan “laküna” adı verilen boşluklarda yer alır (14,17). Laküner ve kanaliküler sistemin oluşturduğu geniş yüzey alanı sayesinde, kemik metabolizması ile bu metabolizmanın homeostazı için gerekli olaylar hızlı ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (17). Osteositlerin, kemiğin kimyasal ve mekanik çevresinde olan değişikliklere karşı çok hızlı yanıtlar ürettiği ve bu özellikleri ile kemiğin çevresel değişkenlere karşı geliştirdiği adaptasyonda rol oynadıkları bilinmektedir. Osteositin ölümü etrafındaki kemik matriksin rezorpsiyonu için gerekli olayların başlamasına yol açar (13,17).

c. Osteoklastlar: Kıkırdak ve kemik dokunun rezorpsiyonundan sorumlu olan hücrelerdir. Osteoklastların fonksiyonel özellikleri diğer monositik fagositer hücrelerle benzerdir ve kemiğe özgün makrofaj işlevi görmektedir (16). Hematopoetik kök hücrelerin makrofaj serisinden uygun uyarılar ile osteoklastlar gelişmektedir. Osteoklastlar; integrinler, osteopontin, BSP, trombospondin, osteonektin ve tip 1 kollajen aracılığıyla kemik yüzeyine bağlanarak rezorpsiyonda rol alırlar (18).

2.6.2. Kemik Modelingi

Anatomik olarak iskelette yassı ve uzun kemikler bulunur. Yassı kemiklerin oluşumu intramembranöz ossifikasyon ile olur. Uzun kemikler veya appendiküler iskelet ise endokondral ossifikasyon ile oluşur. Mezenkimal kök hücreler önce kondroblastlara, daha sonra kondrositlere farklılaşır. Kondrositler tip 2 kollajenden ve proteoglikandan zengin ekstraselüler matriksi sentezler. Kondrositlerin salgıladığı enzimler mineralizasyon için uygun ortamı oluşturur. Mineralize olan kartilaj matriks, vasküler invazyonu takiben osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. İlk oluşan kalsifiye kartilaj “*primer spongiyoza*” olarak adlandırılır. Bu dokunun üzerinde oluşan kemiğe ise “*sekonder spongiyoza*” denir ve süngerimsi kemik yapısındadır (21). Ossifikasyonun başladığı noktaya primer “*ossifikasyon merkezi*” denir (13,14).

2.6.3. Kemik Remodelingi

İnsanda doruk kemik kütesine ortalama 30-35 yaşlarında ulaşılmaktadır (23). Remodeling; kemiğin şekil, kalite ve hacminin korunması için bir kemik döngüsü sürecidir (22). Kemik formasyonu ve rezorpsiyonu birbirleri ile eşleştirilmiş olaylar olarak devam etmektedirler. İdeal bir homeostaz içerisinde, rezorbe edilen ve yeniden oluşturulan kemik kütesi birbirine eşittir. Bu mekanizma sonucunda yaşlanmış olan eski kemik dokunun yeni sentezlenmiş olan kemik doku ile yer değiştirmesi sağlanmış olmakta, kemik dokunun canlılığı bu şekilde korunmaktadır (23,24). Remodeling 4 aşamadan oluşan bir süreçtir ve temel multiselüler ünitelerde (basic multicellular units= BMU) gerçekleşir. Bu üniteler, her tür iskelet yapının içindeki katmanlarda bulunmaktadır.

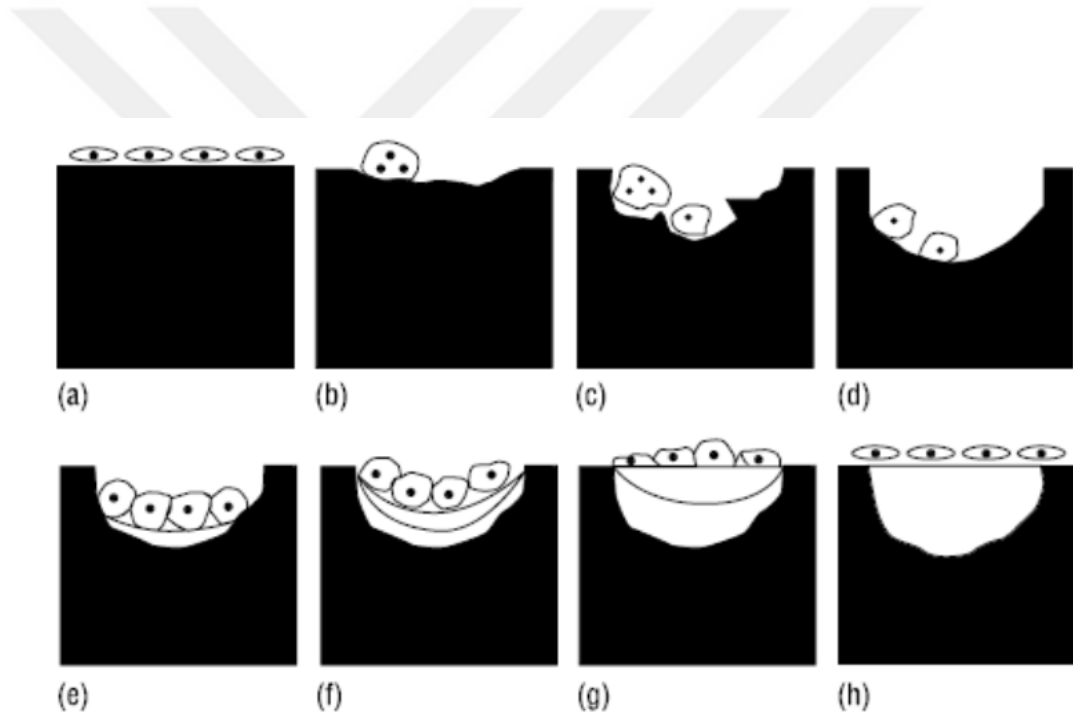
a. Aktivasyon: Kemik yüzeyindeki osteoblastlar tarafından sentezlenen nötral proteazlar, kemik dokusu ile yüzeyel hücreler arasında bulunan mineralize olmamış osteoidi rezorbe ederler. Ayrıca PTH, 1.25(OH)₂ vitamin D₃ ve prostaglandin E uyarısına cevap olarak yüzeydeki osteoblastlar kontrakte olur ve mineralize matriks açığa çıkar ve aktivasyon süreci başlar.

b. Rezorbsiyon: Aktive edilmiş olan osteoklastların kemik yıkımını gerçekleştirdiği aşamadır.

c. Geri dönüşüm: Osteoblastların rezorbsiyon alanına yönlendirilmesine başlanmıştır.

d. Formasyon: Bu aşamanın etkin hücreleri osteoblastlardır. Ortalama 2-3 ay kadar sürer. Bu aşamada, oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu gerçekleşir (25).

Kemiğin remodeling aşamaları Şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kemiğin remodeling aşamaları (70).

a. İstirahat fazı.

b. Osteoklastların fokal çekimi ile kemik rezorbsiyonunun başlaması.

c. Osteoklastlar tarafından rezorbsiyon kavitesinin oluşturulması.

d. Mononükleer hücrelerin erozyon kavitesini düzgün hale getirmesi (geri dönüşüm).

e. Erozyon kavitesi içinde osteoblastların farklılaşması.

f. Matris sentezi ve mineralizasyonun başlaması.

g. Matriks sentezinin tamamlanması.

h. Kemik yüzeyinin yeniden astar hücreleri ile kaplandığı ve remodelingin tamamlandığı dönem.

2.6.4. Kemik Döngüsü Üzerine Etkili Faktörler

Erişkin bir insanda kemik döngüsü 3-12 ay (ortalama 6 ay) sürmektedir. Her bir BMU içerisinde gerçekleşen olayların diğer ünitelerden bağımsız olduğu ve bunun temelinde de bazı lokal kontrol mekanizmalarının yattığı düşünülmektedir. Kemik remodelingi, esas itibariyle kemiğin endosteal yüzeyinde gerçekleşmektedir. Trabeküler kemik, kortikal kemiğe oranla remodeling açısından daha aktif olan kemik yapıdır. İdeal olan, yapım ve yıkımının birbirine eşit olmasıdır (15,26).

Kemik döngüsünün üzerinde etkili olan faktörler, lokal ve sistemik etkili olanlar olarak iki ayrı grupta incelenebilirler.

a.Sistemik etkili kontrol faktörleri: PTH' nın temel etkisi, serumdaki total ve iyonize Ca seviyelerini normal aralıkta tutmaktır. Bu etkisini kemik rezorpsiyonunu uyarmanın yanı sıra, renal tübül hücrelerinden ve kalın bağırsaktan Ca reabsorpsiyonunu arttırarak gösterir. Osteoblastlar PTH aktivitesi için reseptör bulundururken, osteoklastlarda PTH reseptörü yoktur (27). PTH aralıklı olarak verildiğinde kemik oluşumunu uyarır. Sürekli verildiğinde ise kemik rezorpsiyonunu uyarır. Kalsitriol (1.25(OH) D3=aktif vitamin D3) bağırsaklardan Ca ve fosfor emilimini arttırır ve bu yol ile kemik mineralizasyonunu sağlar (25). Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Esas fonksiyonu, kemik dokudan Ca rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik yıkımını baskılamaktır. Bu etkisi, doğrudan osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir (24,27,28).Aktif D vitamini (1.25-dihidroksivitamin-D3), deriden ultraviyole ışınlarının etkisi ile, 7-DHKK' den üretilen steroid yapıda bir hormondur (29). Vitamin D3 kemik formasyonu üzerine olan etkisini osteokalsin aracılığı ile gerçekleştirmektedir (27). Vitamin D, intestinal Ca ve fosfor absorpsiyonunu arttırır. Bu etki her şey normalken kemik büyüme ve gelişimine katkıda bulunur. Ancak diyetle Ca ve fosfor alımı yetersiz olursa, kalsitriol osteoklast prekürsör hücreleri stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu sağlamak üzere matür osteoklastların

gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu etkinin sonucu ise kemik dokudan Ca ve fosfor rezorbsiyonudur (26).

Glukokortikoidlerin kemik ve mineral metabolizması üzerine etkisi sonucunda kemik rezorbsiyonu artmaktadır. Bu etki, glukokortikoidlerin bağırsaktan Ca reabsorbsiyonunu azaltması sonucunda oluşan hipokalseminin sekonder olarak PTH salınımını arttırması sonucu olmaktadır. Seks steroidleri olan östrojenler osteoblastlar üzerine doğrudan etkilidirler (25). Östrojenler osteoklast öncü hücrelerinin RANK liganda (RANKL) duyarlılığını azaltır ve böylece osteoklast oluşumunu engellerler (30). Yüksek östrojen düzeyi, osteoblast proliferasyonunu arttırırken, PTH' nın osteoblastlar üzerine olan etkilerini zayıflatmaktadır. Erkeklerde ise osteoblastların androjenler için reseptörleri mevcuttur (26).

b. Lokal etkili kontrol faktörleri: Kemik hücre fonksiyonunun lokal kontrolü göz önüne alındığında OPG/RANKL/RANK sistemi osteoklastogenezisin kontrolü ve genel kemik remodelingi hakkında daha net bir görüş sağlamıştır. Preosteoblastik stromal hücrelerin yüzeyinde bulunan RANKL osteoklastik öncü hücrelerin RANK reseptörüne bağlanır ve osteoklastik hücrelerin farklılaşması, çok çekirdekli hücrelere dönüşmesi, aktivasyonu ve devamlılıklarında kritik önemdedir. OPG, RANKL'nin etkilerini engelleyerek tüm sistemi inhibe eder. Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) osteoklast gelişiminde gerekli görülmektedir. Çünkü prekürsör hücre havuzunun temel belirleyicisidir. Rezorbif ve antirezorbif ajanların oranlarının osteoklast farklılaşmasını, aktivasyonunu ve apoptozisin derecesini kontrol eden bu iki mediyatörde kesişmesi son dönemde kesişme hipotezi olarak adlandırılmaktadır (30).

2.7. OSTEOPOROZ

2.7.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz; düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozuklukla giden, kemik frajilitesinde artma ve sonuçta kırık riskinin artmasıyla karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülür. Kemik kitlesinde azalma veya kırıklar, östrojen eksikliği, kortikosteroid (KS) kullanımı veya hiperparatiroidi gibi sekonder sebeplere bağlı olabilir. İdiopatik osteoporoz; kadınlarda görülen, bilinen bir etyolojiye bağlı olmayan osteoporoz için kullanılır. KMD, DEXA ile ölçülür (31). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), osteoporozda kemik dansitometri ölçümlerine T skorlarına dayalı bir tanımlama getirmiştir. Osteoporoz, postmenopozal kadınlarda T skorunun -2.5 standart sapma (SS) altında olması olarak tanımlanmıştır (6).

2.7.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Düşük kemik kütlesi; premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara kıyasla daha az görülür. Kemik kaybı kadınlarda menopoz öncesi başlar, menopoza kadar artar ve erken postmenopozal yıllarda aynı hızda devam eder. Yüksek vücut kitle indeksi, daha yavaş kemik kaybına neden olmaktadır. Postmenopozal kadınlar arasında düşük KMD' si olanlarda kırık riski daha yüksektir. Vertebral kırıklar normal KMD' si olanlarda da olabilir. Premenopozal kırık hikayesi, postmenopozal kırık riskini arttırır (32).

2.7.3. Osteoporoz Etiyolojisi

- a. **Düşük kemik kütlesi:** Postmenopozal ve yaşlı kadınlarda düşük kemik kütlesi, kırık riskinde artışla birlikte (31).
- b. **Yaş, cinsiyet, ırk:** Siyah ırkta kemik kütlesi yüksektir. Kuzey Avrupalı beyazlar en düşük kemik kütlesine sahiptir. Asyalıların kemik kütlesi her ikisinin ortasındadır. Erkekler kadınlara göre daha geniş iskelet ve daha fazla kemik kütlesine sahiptir. 50

yaşın üstünde kadınlarda erkeklere göre vertebral ve kalça kırığı geçirme riski daha fazladır. Her iki cinste de kemik kütlesi artan yaşla azalır (31).

- c. Aile hikayesi ve reproduktif faktörler:** Genetik faktörler, maksimum kemik kütlesinden önemli ölçüde sorumludur. Osteoporotik kırığı olan annelerin kızları yaşlarından beklenenden daha az kemik kütlesine sahiptir (31).
- d. Vücut tipi:** Düşük ağırlık ve vücut kitle indeksi, kas gücünde azalma her iki cinste de bütün iskelet lokalizasyonlarında kemik kütlesinde azalma ile birlikte (31).
- e. Yaşam tarzı:** Sigara kemiklere toksiktir. Östrojenin hepatik metabolizmasını artırır ve kemik kaybını hızlandırır. Sigara içen kadınlarda kalça, vertebra, bilek; erkeklerde vertebra kırık riskinin arttığı bilinmektedir. Fazla miktarda alkol kullanımı, kemik kütlesinde azalma, kemik kayıpları ve kırıklarda artışa sebep olur. Kafein fazla alımı da osteoporozda risk faktörüdür. Uzun süren hareketsizlik kemik kaybına yol açar. Egzersiz kemik kalitesinin korunması için çok önemlidir, yaşlı kadın ve erkeklerin düzenli egzersiz yapmaları kalça kırığı riskini %50-70 azaltmaktadır (31).
- f. Kalsiyum ve vitamin D eksikliği:** Yaşlılarda bağırsaklardan Ca absorpsiyonu azalır, serum Ca' da azalma ve PTH' da artış meydana gelir. Bunun net etkisi kemik döngüsünde ve kemik kaybında artmadır (31).
- g. Tıbbi durum ve alınan ilaçlar:** Hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing Hastalığı, prolaktinoma, hipogonadizm, Diabetes Mellitus, gastrektomi öyküsü, malabsorpsiyon sendromları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Çölyak Hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı, sistemik inflamatuvar hastalıklar (Romatoid Artrit gibi), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mastositoz, Multiple Myelom, lösemi, lenfoma, organ transplantasyonu, kanser tedavisi, vitamin B12 eksikliği, kortikosteroidler, yüksek doz tiroid hormonu, heparin, siklosporin, vitamin A ve bazı sentetik retinoidler, uzun etkili benzodiazepinler, antikonvülzanlar ve nöroleptikler kemik kaybına yol açmaktadır (31).

- h. Östrojen eksikliği:** Hipogonadotropik hipogonadizm (anoreksiya nervoza gibi yeme bozuklukları, fazla yoğun egzersiz, hiperprolaktinemi ve hipopitüitarizm) ve hipergonadotropik hipogonadizm (prematür over yetmezliği), meme kanseri olan premenopozal kadınlarda kemoterapi osteoporozu yol açar (31).

Osteoporozu yol açan nedenler Tablo 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 1. Osteoporoz etyolojisinde yer alan nedenler (31)

Endokrin hastalıklar: Hipertiroidi, primer hiperparatiroidi, Cushing Hastalığı, hipogonadizm
Çölyak Hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları
Karaciğer ve böbrek hastalıkları
D vitamini eksikliği
Genetik hastalıklar: Osteogenesis İmperfecta, Marfan Sendromu
Sistemik inflamatuvar hastalıklar: Romatoid Artrit, amiloidoz
İlaçlar: Kortikosteroid, heparin, siklosporin, antiepileptikler, antidepresanlar, kanser kemoterapisi
Malnutrisyon, Anoreksiya Nervozu
Maligniteler: Multiple Myelom, lösemi, lenfoma

2.7.4. Osteoporozda Klinik

Vertebral kompresyon kırıkları, en sık görülen osteoporotik kırıklardır ve genellikle torakolomber bileşkede (T12-L1) görülmektedir. Midtorasik kırıklar (T7-T8) da sık görülür. Kırıklar hareket kısıtlılığı, bası belirtileri ve kronik ağrıya yol açabilir. Vertebral kompresyon kırıklarının yaklaşık 2/3’ü asemptomatiktir. Akciğer veya karın radyografileri sırasında tesadüfen tanı konur. Semptomatik vertebral kırıkları olan hastaların çoğunda, öncesinde travma hikayesi yoktur. Hastalar ani eğilme, öksürme veya ağır kaldırmayı takiben akut sırt ağrısı ile başvurur. Vertebral kırıkların mevcudiyeti, nonvertebral kırıklar (özellikle kalça) için risk faktörüdür. İlaveten semptomatik vertebral kırığı olan hastaların %75 kadarında kronik ağrı şikayeti bulunabilir. Osteoporozlu bireylerde boy kısalması tipik olarak asemptomatiktir ve yavaş gelişir. Osteoporotik kompresyon kırıklarına ek olarak boy kısalığı; disk aralığında

daralma, skolyoz ve yaşlanmayla gelişebilir. Kifoza, multipl vertebral kırıkların göstergesi olabilir. Oksiput-duvar mesafesini ölçmek (normalde 0 cm) kifozu ölçmenin pratik bir yoludur. Boyun hareketlerinde zorluk sebebiyle kas ağrısı meydana gelebilir, restriktif akciğer hastalığı gelişebilir (7).

2.7.5. Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı için bakılan rutin laboratuvar tetkikleri normal saptanmaktadır. Kemik yapımını gösteren ALP ve OC ile kemik yıkımını gösteren, idrarda Hipve diğer belirteçlerin miktarına bakılabilir. Akut kompresyon kırığından şüphelenilen hastalara mutlaka dorsolomber radyografi çekilmelidir. Osteoporoz, kama tipi kırıklar, bikonkav (codfish) deformiteler ve kompresyon kırıkları (en yakın vertebraya göre %40 hacim kaybı) şeklinde şekil bozukluklarına yol açabilir. Kompresyon kırıklarının radyografik karakteristikleri; vertebral kollapsla birlikte bir veya daha fazla vertebranın anterior kamalaşması, vertebral endplate düzensizliği ve genel demineralizasyondur. Direkt radyografi tanıda duyarlı değildir. KMD ölçümü daha erken ve kesin sonuç verir (33).

2.8. KEMİK MİNERAL DENSİTESİ

2.8.1. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Yöntemleri

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiş olan FRAX® yazılımı hastalardaki klinik risk faktörlerini içeren soruları ve femur boynu KMD ölçümünün birleştirildiği bireysel hasta modelini temel almaktadır. FRAX risk değerlendirmesi; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, mevcut sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit öyküsü, sekonder osteoporoz ile ilişkili hastalık, alkol tüketimi, öyküsü varsa femur boynu KMD değeri (g/cm^2) parametrelerini içermektedir (8).

Kalça ve omurgayı ölçmek için iki enerjili foton absorpsiyometresi (DFA) veya DEXA kullanılır. DEXA, çift enerji X ışını kaynağı kullanılarak omurga, kalça ve diğer bölgelerde kemik içeriğini ölçen, kesinliği çok geliştirilmiş bir ölçüm şeklidir. Radyasyon alımı azdır, doğruluk oranı yüksektir. Ölçüm süresi yaklaşık 10 dakikadır. Trabeküler kemik için vertebra

ölçümü yapılması gereklidir. DEXA, yüksek duyarlılık göstermesi, ölçüm süresinin kısa olması, her bölgenin ölçülebilmesi ve az miktarda radyasyon alımı nedenleriyle birinci sırada tercih edilmesi gereken en uygun ölçüm tekniğidir (7). DEXA'ya göre osteoporoz tanımından Tablo 2'de bahsedilmiştir.

Tablo 2. Kemik mineral dansitesi ölçümüne göre T skoru değerlendirme (8)

Sınıflama	T skoru
Normal	≥ -1 SS
Osteopeni (Düşük kemik kütlesi)	< -1 SS > -2.5 SS
Osteoporoz	≤ -2.5 SS
Ağır osteoporoz	< -2.5 SS, bir veya daha fazla fragilite kırığı

SS: Standart sapma.

Kemik mineral dansitesi, osteoporoz gibi sistemik hastalıkların tanı ve takibinde en önemli nesnel değerlendirme parametrelerinden birisi olmasının yanı sıra, cerrahi tedavi tercihlerinin yapılmasında da yardımcı olmaktadır. DEXA'ya göre; normal değer; ırk, cins, yaş, beslenme alışkanlığı, coğrafi yerleşim dikkate alındığında bir popülasyondan elde edilen ortalama kesitsel KMD değeridir. T skoru; hastanın KMD değerini genç erişkin KMD değeri ile karşılaştıran ölçütü belirtir. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılır. Z skoru; hastanın KMD değerini kendi yaş grubu KMD değeri ile karşılaştıran ölçütü belirtir. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru değerlendirilir (34).

2.8.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Endikasyonları

Kemik mineral dansitesi ölçümünün başlıca endikasyonları; 65 yaş üzeri tüm kadınlar ve 70 yaş üzeri tüm erkekler, risk faktörü taşıyan genç postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler, 50 yaş altı kadın ve erkeklerde risk faktörlerinin birinin varlığı ve sekonder osteoporoz nedenlerinden birinin varlığıdır. Risk faktörleri ise; hipogonadizm veya erken menopoz, fragilite kırığı, en az 3 ay boyunca ≥ 5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid

kullanımı, sigara ve alkol tüketimi, düşük beden kitle indeksi ($< 20\text{kg/m}^2$) veya majör kilo kaybı, romatoid artrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü (steroid ve heparin gibi), direkt grafilerde kırık varlığı olarak sayılabilir (8).

Standart dansitometri dışı lokal KMD ölçüm endikasyonları ise; kalça ve diz implantı operasyon öncesi ve sonrası ilgili bölgede KMD değerlendirmesi, vertebral füzyon operasyonu öncesidir.KMD ölçümünün başlıca kontrendikasyonu ise gebeliktir (35-37).

2.8.3. Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Bölgeleri

Tüm erişkin hastalarda postero-anterior L1-L4 lomber vertebralar ve femur proksimalinden KMD ölçülmelidir. Ölçüm esnasında lomber lordozun düzeltilmesi, ölçüm yapılan femur tarafında iç rotasyon için aparat kullanılması gibi o cihaz sistemi için önerilen bütün hasta pozisyonlama kurallarına uyulmalıdır (38).KMD ölçümü; kalça veya lomber vertebralardan ölçüm yapılamıyor veya yorumlanamıyorsa, hiperparatiroidizmli, asitli sirotik hastalarda ve çok obez hastalarda (DEXA cihaz masası taşıma limitlerini aşanlar)ön koldan yapılabilir (39,40).Farmakolojik tedavinin başlatılmasına karar vermede ve tedavi etkinliğinin takibinde karşılaştırmalı ölçümler büyük önem taşır. Ölçüm sıklığı için hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi gerekir. Tedavi etkinliğinin takibinde bir yıl, stabil seyir halinde ise daha uzun aralıklarla takip yeterlidir. Kemik mineral kaybını hızlandıran ilaç (örneğin; kortikosteroid) kullanan hastalarda daha sık aralıklarla (3 aydan az olmamak üzere) takip uygulanabilir (41).

2.9. KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ

Osteoporoz tanısı kemik yoğunluğunun klinik olarak değerlendirilmesine, eşlik eden risk faktörlerine ve radyolojik ölçümlere dayanmaktadır. Tanının konmasından sonra hastaların seçimi ve tedaviye uyum ve cevabın değerlendirilmesi biyokimyasal göstergeler ile yapılmaktadır. KMD ölçümü ile kıyaslandığında, biyokimyasal parametreler kemik döngüsünü daha hızlı yansıtmaktadır. Örneğin, tedavinin etkisi biyokimyasal parametreler ile 4 haftada saptanmaya başlarken, KMD ölçümü ile bu süre 6-12 aya kadar uzayabilmektedir (9).

Kemik yapımını gösteren 4 ana belirteç mevcuttur ve genellikle düzeyleri serumda ölçülmektedir. PICP ve PINP, kollajen sentezindeki yan ürünlerdir. OC, kemik matriks proteini olup, kemik spesifik ALP ise osteoblastlara ait bir enzimdir. Kemik yıkımını gösteren 6 belirteç kullanılmaktadır. Bunlar; Hyp, piridinolin ve DPD kollajen yıkım ürünleridir, karboksiterminal ve aminoterminal telopeptidler, tip 1 kollajenin çapraz bağlı telopeptidleridir. TRAP ise osteoklastlara özgü bir enzimdir (10).

2.9.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri, osteoblast gelişiminin değişik evrelerinde aktif osteoblastlardan üretilmektedir. Bu belirteçler osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu sürecini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Tüm kemik yapım belirteç düzeyleri serum ve plazmada ölçülebilmekte ve biyolojik diürenal varyasyonlardan daha az etkilendiğinden yıkım testlerine göre üstünlük sağlamaktadır. Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci yıkımdan sonra gerçekleştiğinden yapım göstergeleri ancak 12-16 hafta sonra artış göstermektedir (9). Tip 1 kollajen kemik dışı dokularda da bulunduğu için PINP ve PICP sadece kemiğe özgü değildir.

- a. **Alkalin fosfataz:**ALP, osteoid formasyonu ve mineralizasyonunda önemli rolü olan bir enzimdir. Serum ALP, bağırsak, plasenta, kemik, karaciğer ve böbrekten köken almaktadır. Normal karaciğer fonksiyonu olan bir erişkinde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si ise kemik kökenlidir (59). Bu iki ana izoformu ayırt etmek için birçok yöntem (ısı denaturasyonu, presipitasyon, selektif inhibisyon, immunassay) mevcuttur. Son zamanlarda serumda kemik ALP ölçümü yaygınlaşmıştır. Serumda kemik ALP izoenziminin enzim-linked immuno sorbent assay (ELISA) ile ölçümü daha yüksek özgüllüğe sahiptir ve osteoporoz için tanısal kullanımı artmıştır.
- b. **Prokollajen tip 1 propeptidler:** Tip 1 kollajen, kollajenin öncül formudur. Osteoblastlar tarafından tip 1 kollajen sentezi sırasında amino (-N) ve karboksi (-C) propeptidleri ekstraselüler endopeptidazlar tarafından koparılmaktadır. Serum PICP ve PINP düzeyleri, kemikteki osteoblastlar ve bağ dokusundaki fibroblastlarda

sentezlenen yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri yansıtmaktadır. PICP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensinin deęiőimidir. Her iki propeptid de (PICP, PINP) spesifik poliklonal immunassay yöntemleri ile ölçülebilir. Serum PICP düzeyleri ile kemik oluşumu arasında orta derecede bir korelasyon mevcuttur. PINP' nin trimer yapısının ölçümü ise osteoporozda kemik yapımının belirlenmesinde daha duyarlı bir belirteçtir (60).

- c. Osteokalsin:** OC; osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositlerden sentezlenen, küçük, hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan ve kollajen kaynaklı olmayan bir protein olup sentezi 1.25(OH)₂ vitamin D₃ ile uyarılır (61). Serum OC' si yaőa bağlı ve menopozdan sonra kemik döngüsündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. OC, spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir, serum düzeyleri kemik yapımı ile koreledir ve yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapımı gösteren değerli bir biyokimyasal parametredir.

2.9.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

Kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinin ölçümü osteoporoz ve metabolik kemik hastalığı olan kişilerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Bunlar osteoporoz hastalarının tanısında KMD ölçümünün yerini alamamıő olsalar da kemik yıkım belirteçleri tedaviye yanıtı belirlemede KMD' ye göre daha erken etkilenmektedir. Yüksek riskli hastalarda veya çoklu kırığı olan olgularda tedavi başlangıcından sonra yıkım belirteçleri ile izlem, tedavi protokolünün takibi açısından değerlidir. Kemik yıkımını belirleyen testlerin düzeylerinde tedaviden 3-4 hafta sonra düşüşgözlenmekte, KMD ölçümleri ise tedavi başarısı hakkında ancak 1 yıl sonra bilgi verebilmektedir. Kemik yıkım belirteçlerinin birçoğu kemik kollajen yıkım ürünleridir ancak BSP ve osteoklast kökenli enzim olan TRAP gibi kollajen dışı bazı proteinler de kemik yıkımını göstermektedir (9).

- a. Tip 1 kollajen N- telopeptid ve tip 1 kollajen C- telopeptid:** Kemik yıkımı sırasında kollajene çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak isimlendirilen amino- ve karboksi- terminal fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmaktadır (10).

NTx'in artmış konsantrasyonları, aşırı kemik yıkımını göstermektedir. Düzeyleri erken evrede etkilendiğinden, osteoporoz tedavisinin takibinde kullanımı yaygınlaşmıştır. NTx son zamanlarda başta osteoporoz olmak üzere geniş bir kemik hastalığı grubunda kemik yıkım oranını saptayan bir test olarak kabul edilmektedir. Klinikte temel kullanım alanları, kemik yıkımı fazla olan osteoporozlu bireylerin saptanarak tedavi planlanması, takibi ve tedavide kullanılan ilaçların doz ayarlanması olarak sayılabilir. NTx osteoporoz için tanısal bir test olarak değil, tedavi öncesi bazal değeri alınan ve sonra tedavi takibi ve değerlendirilmesinde kullanılan bir belirteçtir. İdrar veya serumda NTx ve CTx immunassay yöntemi ile ölçülmektedir. Yapılan çalışmalar, bifosfonat kullanan hastalarda idrar NTx düzeyi ölçümünün, kemik yıkımı için DPD' den daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir (62,63).

- b. Tartarat dirençli asid fosfataz:** TRAP, aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir. Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkilendiğinden doğru örnek alınması gerekmektedir. TRAP 5a ve 5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. TRAP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. Günümüzde TRAP-5b ölçümü için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir ve osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir (64).
- c. Hidroksiprolin:** Hyp, vücuttaki tüm kollajenlerde bulunan temel aminoasit olup, olgun kollajen molekülündeki aminoasit içeriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır. Prolinin posttranslasyonel hidroksilasyonu ile hidroksiprolin oluşur (65). Kemik yıkımı sırasında Hyp' nin %10'u idrara geçer. Bu nedenle idrar Hyp toplam kollajen yıkımının sadece %10'unu yansıtmaktadır. Ek olarak idrar Hyp kemik yıkımını gösteren, idrarla en uzun süre atılan belirteçlerden biridir, ancak yeni oluşan kollajenden, kompleman yıkımından, kemik dışındaki dokulardan ve diyetten de etkilenmektedir. Bu yüzden, kollajen döngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrar Hyp kolorimetrik yöntemle veya high performance liquid chromatography (HPLC) ile ölçülebilmektedir (63).

- d. Hidroksilizin:** Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınmakta ve idrarla tamamı atılmaktadır. Hidroksilizin, diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını Hyp' e göre daha doğru göstermektedir. Kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve HPLC yöntemi ile idrarda ölçülebilir (66).
- e. Piridinolin ve deokspiridinolin:** Piridinolin ve DPD, lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünler olup temel görevleri ekstrasellüler matriks dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu sağlamaktır. Piridinolinler hidroksilizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan, DPD ise lizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır. Temel kaynakları kemiktir. Piridinolin ve DPD, fibriller kollajenin ekstrasellüler maturasyonu sırasında sentezlenmekte ve olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadır. İdrar ile atılımları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diyet ile alınan Ca ve kollajenden etkilenmemektedir. Her iki belirteç, idrarda Ca ve Hyp atılımı ile karşılaştırıldığında, kemik rezorpsiyonunun daha hassas göstergesidir. Piridinolin; kıkırdak, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken, DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. DPD, kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kütlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir belirteçtir(67). Piridinolin ve DPD, HPLC yöntemi ile ölçülmektedir. İdrarda piridinolin ve DPD' nin %40' ı serbest formda %60' ı ise peptide bağlı formda bulunur ve serbest formları doğrudan immünassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir (22,32). Piridinolin ve DPD idrar düzeyleri benzer sirkadyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeydedir. Bu nedenle 24 saatlik idrarda ölçümü önerilmektedir. İdrar sonuçları, 24 saatlik idrar kreatinine oranlanmalıdır. Serum örneklerinde piridinolin ölçümü yapılacak ise kan örneklerinin sabah saat 10:00' dan önce alınmasına dikkat edilmelidir (68). Klinik uygulamada kemik kaybı riskine sahip kişilerin belirlenmesi, metabolik kemik hastalıklarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadırlar (65).
- f. Kemik siyaloproteini:** BSP, kemik nonkollajen matriksinin %5-10'unu oluşturur. Aktif osteoblast ve odontoblastların temel ürünüdür. BSP hücre-matriks adezyonunda ve mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda

önemli rol oynamaktadır. Serumda BSP ölçümleri için çeşitli immünassay yöntemleri mevcuttur. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da BSP'nin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (62).

g. Osteoprotegerin: Osteoklastogenezis inhibe edici faktör de denir. OPG, osteoklast diferansiyasyon faktörüne bağlanmak için NF- κ B reseptör aktivatörü olan RANK ile yarışır. Böylece osteoklast olgunlaşmasını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda serum OPG düzeylerindeki değişimlerin yüzdesi, idrar DPD düzeyleri ile yüksek pozitif korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon, dolaşımdaki OPG düzeylerindeki değişikliğin, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir (69).

Bu çalışmamızda, hiperkalsemik ve normokalsemik pHPT' li hastaların, KMD ölçümleri ile kemik yıkım belirteçlerinden NTx' in ve DPD' nin üriner düzeylerini karşılaştırarak, bu belirteçlerin normokalsemik pHPT' li hastalardaki osteoporozun tanısı ve izleminde kullanılıp kullanılmayacağını saptamayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine Ekim 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan, dahil edilme ve hariç edilme kriterlerimize göre seçilmiş, normokalsemik pHPT' li 44 hasta ve hiperkalsemik pHPT' li 17 hastada, KMD ölçümleri ile kemik yıkım belirteçleri olan NTx ve DPD' nin üriner düzeylerinin karşılaştırıldığı prospektif bir araştırmadır. Araştırmamız için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı' ndan 25/10/2018 tarih ve 2018.139.10.04 numarası ile izin alınmış olup belge Ek 1' de sunulmuştur. Bilgilendirilmiş onam formu ise Ek 2' de sunulmuştur. Araştırma bütçesi sorumlu öğretim üyesi tarafından karşılanmıştır.

Çalışmaya; katılmaya gönüllü olan ve 18-80 yaş arası hastalardan, normokalsemik pHPT ve hiperkalsemik pHPT tanı kriterlerine uygun olarak (1); serum 25-OH vitamin D düzeyi 20 ng/ml üzerinde olan, bifosfonat, denosumab, antikonvülzan, tiyazid ve loop diüretik ile lityum kullanımı olmayan, GFH' si Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD) formülüne göre $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ üzerinde olan, metabolik kemik hastalığı, gastrointestinal malabsorbsiyonu ve karaciğer hastalığı olmayan, majör depresyon ve ek psikiyatrik hastalığı bulunmayan, herhangi bir malignitesi olmayan ve KMD ölçümünde femur boyun, lomber vertebra ve distal radius ölçümleri yapılmış olan, intakt PTH düzeyi Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı' na göre normal aralığın üst sınırından büyük olan, serum albümin düzeyine göre düzeltilmiş serum Ca düzeyi yine aynı laboratuvara göre normal aralıkta ve normal aralığın üst sınırından büyük olan ve venöz kan gazından bakılmış iyonize Ca düzeyi, serum Ca normal olanlarda normal ve yüksek olanlarda yüksek olarak saptanan hastalar dahil edildi. Serum Ca

normal aralığı; 8.5-10.5 mg/dl, serum iyonize Ca normal aralığı; 1.12-1.32 mmol/l, serum PTH normal aralığı; 15-65 pg/ml olarak alındı.

Normokalsemik pHPT tanısı, PTH artışı yapabilecek vitamin D eksikliği, GFH'da azalma, tiyazid ve loop diüretik, lityum, denosumab ve bifosfonat kullanımı, Ca malabsorbsiyonu yapan gastrointestinal hastalıklar ve maligniteler gibi sekonder sebepler dışlandığında, düzeltilmiş total serum Ca ve iyonize serum Ca düzeylerinin 6 aylık takip süresince sürekli normal, PTH düzeyinin de sürekli yüksek saptanmasıyla konuldu (1).

Bu kriterlere göre yapılan seçimin sonucunda, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm ekarte edilmiş olarak çalışmaya dahil edilen hastalar, normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT'li hastalar olmuş oldu.

Normokalsemik pHPT ve hiperkalsemik pHPT daha çok kadın popülasyonda izlenmesine rağmen, çalışmamıza cinsiyet farkı gözetilmeksizin bu özellikteki tüm hastalar dahil edildi. Hastalarımızda ortanca yaş 56(37-79) yıl iken kadın erkek oranı 54/7 idi.

Hastaların poliklinik başvurusu esnasında bilgilendirmeleri yapılarak, bilgilendirilmiş onam formları alındı. Her hastanın anamnezi alınarak, kullandığı ilaçlar ve ek hastalıkları (Diabetes Mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı gibi) ile komorbiditeleri sorgulanarak kaydedildi. Tüm sistem fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi. Hastaların isimleri, dosya numaraları, cinsiyetleri, yaşları, yapılmış KMD ölçümleri hastane bilgi sisteminden sorgulanarak, femur boyun, lomber vertebra ve radius distal KMD T skorları veg/cm^2 cinsinden ölçüm sonuçları kaydedildi. Yine her hastanın, düzeltilmiş serum Ca değeri; $[(4 - \text{serum albümini}) \times 0,8] + \text{ölçülen serum Ca}$ formülüne göre hesaplandı ve kaydedildi. Venöz kan gazından çalışılmış olan serum iyonize Ca değeri, PTH, vitamin D, fosfor ve serum kreatinin değerleri kaydedildi. MDRD'ye göre her hastanın GFH'si hesaplanarak kaydedildi.

MDRD'ye göre GFH hesabı için; $[186 \times [(\text{serum kreatinin})^{\text{üssü} (-1.154)}] \times [(\text{yaş})^{\text{üssü} (-0.203)}] \times \text{cinsiyet} \times \text{ırk}]$ formülü kullanıldı. Cinsiyet kadın ise; 0.742, erkek ise; 1 ile çarpıldı. Irk beyaz ise; 1 ile çarpıldı (71).

Her hastadan 24 saatlik idrar numunesi, sabah ilk idrar hariç 24 saat boyunca diğer tüm idrarlar toplanacak şekilde elde edildi. Bu numunelerden kreatinin çalışılarak sonuçları kaydedildikten sonra, her numuneden 5 cc ayrılarak, -20°C 'de saklandı. Numunelerin NTx ve DPD düzeyleri Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.1. TİP 1 KOLLAJEN N-TELOPEPTİD ÇALIŞMASI

Bioassay Technology Laboratory Human NTx 1 (Cross Linked N- telopeptide of Type 1 Collagen) Elisa Kit 96 wells / China – E1383Hu hazır ticari kiti kullanılarak çalışıldı. -20 °C’ de bekletilen numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra +4 °C’ de 20 dakika santrifüj edildi. Standart çözeltiler ve diğer reaktifler kit talimatlarına uygun şekilde hazırlandı ve oda sıcaklığına getirildi. Numuneler de santrifüjden sonra oda sıcaklığına getirildi. Plakadaki standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi. Ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-NTx antikoru eklendi. Standart kuyucuğuna antikor eklenmedi. Bu işlemin ardından hem standart kuyucuğuna hem de numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plakanın üzeri kapatılarak 37 °C’ de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plaka 5 kez yıkama tamponu ile otomatik yıkandı. Her kuyucuğa 50 µl substrat A çözeltisi ardından yine her kuyucuğa 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. 37 °C’de 10 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi, plakadaki mavi rengin sarıya döndüğü gözlemlendi. 10 dakika içinde bir mikropłaka okuyucuda 450 nm’ de optik dansite konsantrasyon okundu.

Hesaplama için; GEN5 veri analiz yazılımı ile dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama optik dansiteyi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturulduktan sonra, grafikteki noktalara en uygun eğri çizildi.

Üriner kreatininin mg/dl olan değeri hesap makinesi yardımıyla milimol/litre (mmol/l) olarak hesaplandı. Elde edilen nmol/l (nanomol/litre) birimli NTx kemik kollajen ekvivalenti (BCE) değeri, mmol/L olarak hesaplanan üriner kreatinin değerine bölünerek nmol BCE/mmol/l birimi elde edildi.

3.2. DEOKSİPİRİDİNOLİN ÇALIŞMASI

Bioassay Technology Laboratory Human Deoxy pyridinoline Elisa Kit 96 wells / China – E1523Hu hazır ticari kiti kullanılarak çalışıldı. -20 °C’ de bekletilen numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra +4 °C’ de 20 dakika santrifüj edildi. Standart çözeltiler ve diğer reaktifler kit talimatlarına uygun şekilde hazırlandı ve oda sıcaklığına getirildi. Numuneler de santrifüjden sonra oda sıcaklığına getirildi. Plakadaki standart kuyucuğuna 50 µl standart

eklendi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi. Ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-DPD antikoru eklendi. Standart kuyucuğuna antikor eklenmedi. Bu işlemin ardından hem standart kuyucuğuna hem de numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plakanın üzeri kapatılarak 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plaka 5 kez yıkama tamponu ile otomatik yıkandı. Her kuyucuğa 50 µl substrat A çözeltisi ardından yine her kuyucuğa 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. 37 °C’ de 10 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi, plakadaki mavi rengin sarıya döndüğü gözlemlendi. 10 dakika içinde bir mikropilaka okuyucuda 450 nm’ de optik dansite konsantrasyon okundu.

Hesaplama için; GEN5 veri analiz yazılımı ile dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama optik dansiteyi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturulduktan sonra, grafikteki noktalara en uygun eğri çizildi.

Üriner kreatininin mg/dl olan değeri hesap makinesi yardımıyla milimol/litre (mmol/l) olarak hesaplandı. Elde edilen nmol/l (nanomol/litre) birimli NTx kemik kollajen ekivalenti (BCE) değeri, mmol/l olarak hesaplanan üriner kreatinin değerine bölünerek nmol BCE/mmol/l birimi elde edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 23.0 (IBM) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler ve ortanca gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden, kategorik değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Fisher’in Kesin Testi’nden yararlanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik (Shapiro-Wilk) olarak değerlendirildi ve normal dağılım kuramına uymayan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonun tespitinde ise Pearson ve Spearman Korelasyon testleri kullanıldı. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0.05’in altında olması anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 61 hastadan, 17 tanesi hiperkalsemik pHPT' li ve 44 tanesi normokalsemik pHPT' li olup, hiperkalsemik grupta ortalama yaş 57(37-77) yıl iken normokalsemik grupta ortalama yaş 56(38-79) yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş bakımından farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Tüm hastalar arasında, hiperkalsemik grup %23 erkek ve %77 kadından oluşur iken, normokalsemik grup %6.8 erkek ve %93.2 kadından oluşmuş olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 3 ve Tablo 4' te normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hastaların gruplara göre yaş, serum kreatinin, GFH, PTH, serum Ca, serum albümin, serum düzeltilmiş Ca, serum iyonize Ca, ortalama D vitamini düzeyi, serum fosfor, 24 saatlik idrar kreatinini, femur boyun KMD, lomber vertebra KMD, radius 1/3 distali KMD, 24 saatlik idrarda NTx ve DPD düzeylerinin karşılaştırması verildi. Hiperkalsemik pHPT' li hastalarda beklenildiği üzere, serum PTH, serum Ca, düzeltilmiş Ca ve iyonize Ca düzeyleri normokalsemik pHPT' li hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Yaş, serum kreatinin, ortalama D vitamini, 24 saatlik idrar kreatinini düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 3. Hiperkalsemik ve normokalsemik hiperparatiroidizmlı hastalarda yaş, serum ve idrar biyokimya ile idrar tip 1 kollajen N-telopeptid ve deoksipiridinolin düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hiperkalsemik Hiperparatiroidiz m (n=17)		Normokalsemik Hiperparatiroidiz m(n=44)		p*
	Med	Min/Max	Med	Min/Max	
Ön Test Puanları					
Yaş	57	37/77	56	38/79	0.85
Serum kreatinin (mg/dl)	0.69	0.51/1.06	0.70	0.49/1.00	0.91
GFH (ml/dk/1.73m ²)	105	88/147	100	85/144	0.80
PTH (pg/ml)	224	139/1200	96	71/163	<0.01
Serum kalsiyum (mg/dl)	11.6	10.9/14.7	9.8	8.7/11.2	<0.01
Serum fosfor (mg/dl)	2.6	1.3/3.2	3.5	2.3/4.5	<0.01

Serum albümin (g/dl)	4.2	3.8/4.8	4.6	3.5/5.0	<0.01
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)	11.5	10.9/14.7	9.4	8.7/10.5	<0.01
İyonize kalsiyum (mmol/l)	1.44	1.14/1.66	1.17	1.12/1.30	<0.01
Ortalama D vitamini (ng/ml)	30	22/41	35	23/61	0.054
24 saatlik idrar kreatinini (mg/dl)	37	20/111	46	22/142	0.26
NTx (nmol/l)	8.7	5.4/10.5	7.9	4.8/11.5	0.17
DPD (nmol/l)	46	28/66	45	19/72	0.89
NTx/kreatinin (nmol)	2.39	0.65/5.12	1.82	0.41/4.65	0.23
DPD/kreatinin (nmol)	16.7	3.4/25.8	12.2	1.6/32.6	0.30

*Mann Whitney U testi; **Med:** Median=Ortanca.

Tablo 4. Hiperkalsemik ve normokalsemik hiperparatiroidizmlili hastalarda kemik mineral dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hiperkalsemik Hiperparatiroidizm (n=17)		Normokalsemik Hiperparatiroidizm (n=44)		p*
	Med	Min/Max	Med	Min/Max	
Ön Test Puanları					
Femur boyun T skoru (SS)	-1.3	-2.7/-0.4	-1.2	-3.5/1.8	0.46
Lomber vertebra T skoru (SS)	-1.9	-2.7/-0.4	-1.2	-3.6/1.5	0.08
Radius distal T skoru (SS)	-3	-5.6/-1.5	-2.5	-5.7/-1.0	0.20
Femur boyun KMD (g/cm ²)	0.7	0.52/0.9	0.72	0.45/1.04	0.74
Lomber vertebra KMD (g/cm ²)	0.9	0.75/1.3	0.94	0.69/1.21	0.23
Radius distal KMD (g/cm ²)	0.54	0.36/0.73	0.56	0.43/0.73	0.46

*Mann Whitney U testi; **Med:** Median=Ortanca.

Toplam 61 hastada 24 saatlik idrarda NTx ve DPD düzeyleri ölçüldü. Her iki gruptaki hasta sayıları normal dağılıma uymadığı için istatistiksel analizler nonparametrik testler ile yapıldı. Hiperkalsemik grupta NTx ortanca düzeyi 8.7 (min.5.4-max.10.5) nmol/l iken, normokalsemik grupta NTx ortanca düzeyi 7.9 (min.4.8-max.11.5) nmol/l olarak saptandı. DPD ortanca düzeyi, hiperkalsemik grupta 46 (min.28-max.66) nmol/l iken, normokalsemik grupta 45 (min.19-max.72) nmol/l olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında NTx ve DPD düzeyleri hiperkalsemik grupta, normokalsemik gruba göre yüksek saptanmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05).

Her iki grupta ölçülen 24 saatlik idrar NTx ve DPD düzeyleri, bu parametrelerin böbrek fonksiyonlarından etkileneceği göz önünde bulundurularak, 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak düzeltildiğinde; hiperkalsemik grupta NTx/kreatinin ortanca düzeyi 2.39 (min.0.65-max.5.12) nmol/mmol/l olarak saptandı. Normokalsemik grupta ise

NTx/kreatinin ortanca düzeyi 1.82 (min.0.41-max.4.65) nm BCE/mmol/l olarak saptandı. DPD/kreatinin ortanca düzeyi hiperkalsemik grupta 16.7 (min.3.4-max.25.8) nm BCE/mmol/l olarak saptanırken, normokalsemik grupta ise 12.2 (min.1.6-max.32.6) nm BCE/mmol/l olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında NTx/kreatinin ve DPD/kreatinin düzeyleri hiperkalsemik grupta, normokalsemik gruba göre yüksek saptanmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda hem normokalsemik pHPT' li hem de hiperkalsemik pHPT' li hastalardan tüm kadın hastaların postmenopozal olması nedeniyle tüm hastalar için KMD' de T skoru ve g/cm² cinsinden ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Femur boyun KMD T skoru ortanca düzeyi, hiperkalsemik grupta -1.3 SS (min.-2.7-max.-0.4) olarak saptanır iken, normokalsemik grupta -1.2 SS (min.-3.5-max.1.8) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında femur KMD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Femur boyun KMD' si g/cm² ölçümünün ortanca düzeyi ise hiperkalsemik grupta 0.7 g/cm² (min.0.52-max.0.90) olarak saptanır iken, normokalsemik grupta 0.72 g/cm² (min.0.45-max.1.04) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Lomber vertebra KMD T skoru ortanca düzeyi, hiperkalsemik grupta -1.9 SS (min.-2.7-max.-0.4) olarak saptanır iken, normokalsemik grupta -1.2 SS (min.-3.6-max.1.5) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında lomber vertebra KMD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Lomber vertebra KMD' si g/cm² ölçümünün ortanca düzeyi ise hiperkalsemik grupta 0.9 g/cm² (min.0.75-max.1.3) olarak saptanırken, normokalsemik grupta ise 0.94 g/cm² (min.0.69-max.1.21) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Radius distal KMD T skoru ortanca düzeyi, hiperkalsemik grupta -3 SS (min.-5.6-max.-1.5) iken, normokalsemik grupta -2.5 SS (min.-5.7-max.-1.0) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında radius distal KMD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Radius distal KMD' si g/cm² ölçümünün ortanca düzeyi ise hiperkalsemik grupta 0.54 g/cm² (min.0.36-max.0.73) olarak saptanır iken, normokalsemik grupta ise 0.56 g/cm² (min.0.43-max.0.73) olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hastalarda femur boyun, lomber vertebra ve radius distal KMD' lerinin NTX/kreatinin ve DPD/kreatinin düzeyleri ile korelasyonu Tablo 5 ve Tablo 6' da verildi.

Hiperkalsemik pHPT'li grupta yapılan korelasyon analizinde;

Femur boyun KMD T skoru ile NTx/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD T skoru ile NTx/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD T skoru ile NTx/kreatinin arasında;
 Femur boyun KMD g/cm² ölçümü ile NTx/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD g/cm² ölçümü ile NTx/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD g/cm² ölçümü ile NTx/kreatinin arasında;
 Femur boyun KMD T skoru ile DPD/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD T skoru ile DPD/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD T skoru ile DPD/kreatinin arasında;
 Femur boyun KMD g/cm² ölçümü ile DPD/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD g/cm² ölçümü ile DPD/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD g/cm² ölçümü ile DPD/kreatinin arasında; istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Hiperkalsemik hiperparatiroidizmlili hastalarda femur boyun, lomber vertebra ve radius distal kemik mineral dansitesi ölçümlerinin NTx/kreatinin ve DPD/kreatinin düzeyleri ile korelasyonu

	NTX/kreatinin (nmol/mmol/l)	DPD/kreatinin (nmol/mmol/l)
Değişkenler	rho	rho
Femur boyun T skoru (SS)	0.34	-0.40
Lomber vertebra T skoru (SS)	-0.19	-0.23
Radius distal T skoru (SS)	-0.41	-0.45
Femur boyun KMD (g/cm ²)	0.23	0.1
Lomber vertebra KMD (g/cm ²)	0.07	0.2
Radius distal KMD (g /cm ²)	0.07	0.09

rho: Spearman korelasyon testi korelasyon katsayısı.

Normokalsemik pHPT'li grupta yapılan korelasyon analizinde;
 Femur boyun KMD T skoru ile NTx/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD T skoru ile NTx/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD T skoru ile NTx/kreatinin arasında;
 Femur boyun KMD g/cm² ölçümü ile NTx/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD g/cm² ölçümü ile NTx/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD g/cm² ölçümü ile NTx/kreatinin arasında;
 Femur boyun KMD T skoru ile DPD/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD T skoru ile DPD/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD T skoru ile DPD/kreatinin arasında;
 Femur boyun KMD g/cm² ölçümü ile DPD/kreatinin arasında;
 Lomber vertebra KMD g/cm² ölçümü ile DPD/kreatinin arasında;
 Radius distal KMD g/cm² ölçümü ile DPD/kreatinin arasında; istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Normokalsemik hiperparatiroidizmlı hastalarda femur boyun, lomber vertebra ve radius distal kemik mineral dansitesi ölçümlerinin NTx/kreatinin ve DPD/kreatinin düzeyleri ile korelasyonu

	NTX/kreatinin (nmol/mmol/l)	DPD/kreatinin (nmol/mmol/l)
Değişkenler	r	r
Femur boyun T skoru (SS)	-0.20	-0.28
Lomber vertebra T skoru (SS)	-0.05	-0.06
Radius distal T skoru (SS)	0.04	0.04
Femur boyun KMD (g/cm ²)	0.16	0.08
Lomber vertebra KMD (g/cm ²)	0.28	0.36
Radius distal KMD (g/cm ²)	0.23	0.26

r: Pearson korelasyon testi korelasyon katsayısı.



5. TARTIŞMA

Son 10-15 yılda gerek farkındalığın artmasının, gerekse laboratuvar yöntemlerinin gelişmesi ve kullanımının yaygınlaşmasının sonucu olarak, pHPT' nin prevalansı artmış ve yeni antiteler tanımlanmıştır. pHPT' nin tanınması ve tedavi edilmesi, gelişecek komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. En sık rastlanan komplikasyonlar; KMD' de azalma ile takip eden süreçte osteoporoz gelişimi ve nefrolitiazistir. Bazı otörler, hiperkalsemiyle

seyreden klasik pHPT ortaya çıkmadan önce sırasıyla normokalsemik pHPT ve asemptomatik pHPT dönemleri olduğunu, ardından hiperkalsemik pHPT geliştiğini savunmaktadırlar (73).

Asemptomatik pHPT, özellikle orta yaşlı kadınları etkileyen, postmenopozal dönemin ilk 10 yılında ortaya çıkan, ılımlı hiperkalseminin ve hiperparatiroidinin bulunduğu durumdur. Genellikle nefrolitiazis eşlik etmez ve KMD' de radius distali korunmuş olarak saptanır (73,74,75).

Normokalsemik pHPT ise, asemptomatik pHPT' den önceki evre olup, yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum Ca konsantrasyonları ile karakterizedir (4). Normokalsemik pHPT' li hastalar da asemptomatik olabilmekle birlikte, tıpkı hiperkalsemik pHPT gibi nefrolitiazis ve osteoporoz gibi komplikasyonlarla prezente olabilmektedir. Patofizyolojisi net değildir, ancak Maruani ve ark. göre, PTH, normokalsemik pHPT' li hastalarda hiperkalsemik pHPT' li hastalara göre daha hafif biyolojik kemik etkilerine neden olmaktadır. Yine PTH' nin renal tübüler etkisi de normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hastalarda farklıdır. Normokalsemik pHPT' li hastalarda renal tübüllerin Ca' yı yeniden absorbe etme yeteneği hiperkalsemik pHPT' li hastalardan daha azdır. Ayrıca normokalsemik pHPT' li hastalarda PTH' nin tübüler fosfat reabsorpsiyonunu azaltma ve aktif D vitamini sentezini uyarma yeteneğinin de zayıfladığı görülmüştür (56). Normokalsemik pHPT' li hastalarda osteoporoz gelişiminin, artmış kemik döngüsünün bir sonucu olduğunu savunan ve kemik döngüsündeki artışı çeşitli biyokimyasal belirteçlerle gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (76). Tanımlamaları yeni netleşmekte olan bir antite olarak normokalsemik pHPT merak uyandırmaktadır ve literatürdeki normokalsemik pHPT ile ilgili çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.

Çalışmamızda, bu bilgilerden yola çıkarak, 44 normokalsemik ve 17 hiperkalsemik pHPT' li hastanın, femur boyun, lomber vertebra ve radius distal KMD T skorları ve g/cm² ölçümleri ile 24 saatlik üriner NTx ve DPD düzeylerini karşılaştırarak, her 2 grup arasında, pHPT' nin önemli bir komplikasyonu olan osteoporoz gelişimi açısından fark olup olmadığını saptamaya çalıştık.

Her 2 grup arasında, laboratuvar parametreleri kıyaslandığında, normokalsemik grupta hiperkalsemik gruba göre serum total ve iyonize Ca düzeyi anlamlı düşük olarak saptandı. Bu

durum, normokalsemik pHPT' nin tanımına ve karakterine uygundu. Yine hiperkalsemik pHPT' li grupta PTH düzeyi, beklendiği gibi, normokalsemik gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Silverberg ve Bilezikian' ın yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi, hiperkalsemik grupta PTH düzeyi, normokalsemik gruba göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (74).

Pierreux ve ark. yapmış olduğu retrospektif çalışmada, 25 normokalsemik ve 106 hiperkalsemik pHPT' li hasta alınmış ve her 2 grup kıyaslandığında, bizim çalışmamızda da bulduğumuz gibi, normokalsemik grupta PTH düzeyi, hiperkalsemik gruba göre istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır (77). Yine aynı çalışmada, her 2 grup arasında nefrolitiazis, frajilite fraktürü ve femur boyun, lomber vertebra ve radius distal KMD ölçümleri ile osteoporoz sıklığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (77). Bizim çalışmamızda ise, normokalsemik grupta, femur boyun KMD T skoru ortanca değeri -1.2 SS ve 0.72 g/cm², lomber vertebra KMD T skoru ortanca değeri -1.2 SS ve 0.94 g/cm² olup osteopeni saptandı. Radius distali KMD T skoru ortanca değeri ise -2.5 SS ve 0.56 g/cm² olup osteoporoz mevcut idi. Hiperkalsemik grupta ise femur boyun KMD T skoru ortanca değeri -1.3 SS ve 0.7 g/cm², lomber vertebra KMD T skoru ortanca değeri -1.9 SS ve 0.9 g/cm² olup osteopeni mevcut iken, radius distali KMD T skoru ortanca değeri -3 SS ve 0.54 g/cm² olup osteoporoz mevcut idi. Bizim çalışmamızda radius distali osteoporotik, diğer bölgeler osteopenik olarak bulunmasına rağmen, Pierreux ve ark. çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu da göstermektedir ki, normokalsemik pHPTH' li hastalarda henüz femur ve lomber vertebralarda osteopeni mevcut iken, radius distalinde neredeyse hiperkalsemik pHPT' deki kadar osteoporoz gelişmiş olmaktadır. Hem hiperkalsemik hem de normokalsemik grupta, femur boyun ve lomber vertebralarda osteopeni var iken, radius distalindeki osteoporotik görünüm, literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da görülmektedir.

Çalışmamıza, normokalsemik pHPT' li 44 hasta ve hiperkalsemik pHPT' li 17 hasta dahil edilmiştir. Bizimle benzer sayıda normokalsemik pHPT' li hasta içeren Amaral ve ark. yapmış olduğu çalışmada, 33 normokalsemik ve 37 hiperkalsemik pHPT' li hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bizim çalışmamızdaki hiperkalsemik pHPT' li hasta sayısı diğer çalışmalardaki hiperkalsemik hasta gruplarına görece olarak düşüktür, ancak çalışmamız prospektiftir ve çalışmanın amacına uygun olarak hiçbir şekilde osteoporoz tedavisi almamış ve paratiroidektomi geçirmemiş hiperkalsemik pHPT' li hastaları, belirli bir zaman aralığında

dahil etmemiz gerektiğinden, diğerk çalışmalara kıyasla hiperkalsemik pHPT' li hasta sayımız düşük olmuştur. Amaral ve ark. normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li gruplarda, femur boyun, lomber vertebra ve radius distal KMD ölçümleri ve fraktür oranlarını karşılaştırmıştır. Fraktür oranlarında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine her 2 grupta lomber vertebra ve femur boyun KMD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaz iken, radius distal KMD değeri, hiperkalsemik grupta 0.45 g/cm² saptanmış olup, 0.95 g/cm² olarak saptanan lomber vertebra ve 0.79 g/cm² olarak saptanan femur boyun KMD' sine göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmış, yani hiperkalsemik grupta distal radiusta daha fazla osteoporoz bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da, femur boyun ve lomber vertebrada Amaral ve ark. çalışmasına benzer KMD ölçümleri saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızdaki hiperkalsemik hastaların distal radius kemik mineral yoğunluğu, Amaral ve ark. çalışmasına göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki hiperkalsemik pHPT' li hasta sayısının Amaral ve ark. çalışmasına göre az olması bu farkın sebebi olmuş olabilir.

Marques ve ark. yapmış olduğu çalışmada, postmenopozal ve osteoporozlu 156 hastanın verileri retrospektif olarak incelendiğinde, bunların 13 tanesinin normokalsemik pHPT' li olduğu görülmüştür(79).Bu da göstermektedir ki, KMD ölçümlerinde osteoporoz saptanan olgular içerisinde normokalsemik pHPT' li hastalar bulunabilmektedir. Ca düzeyi normal bulunan hastalarda dahi hiperparatiroidi mevcut olması osteoporoz katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle son yıllarda osteoporoz tanısı konulan hastalarda, serum Ca normal aralıktta olsa bile, klinisyenler tarafından intakt PTH ölçümü yapılmaya başlanmıştır. Böylelikle tanı alan normokalsemik pHPT vakalarının sayısı artmıştır.

Lowe ve ark. yapmış olduğu çalışmada, 37 normokalsemik pHPT' li hasta 3 yıl izlenmiştir. Hastaların sadece 7 tanesinde hiperkalsemik pHPT gelişirken, 15 tanesinde osteoporoz geliştiği görülmüştür (80). Bu da göstermektedir ki normokalsemik pHPT' li hastalarda osteoporoz gelişmesi için, hiperkalsemi gelişmesine gerek yoktur. Yine aynı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, hiperkalsemik pHPT' li ve normokalsemik pHPT' li hastaların hepsinde radius distalinin daha çok etkilendiği görülmüştür, ancak her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (80).

Rao ve ark. yaptıkları çalışmada, pHPT' nin bifazik seyrettiğini belirtmişler ve normokalsemik dönemi hiperkalsemik pHPT' nin erken formu olarak tanımlamışlardır (81).Martin ve ark. yaptığı çalışmada da, normokalsemik pHPT' li postmenopozal 100 hastada, KMD ölçümleri yapılmış ve osteoporoz saptanmamıştır. 1 yıllık takip sonrası hastaların %86.7

sinde PTH artışı olmakla birlikte serum total ve iyonize Ca değerleri normal olarak saptanmıştır. KMD ölçümlerinde ise PTH artışı olan hastalarda 1 yıl öncesine göre kemik dansitesinde azalma olmakla birlikte osteoporotik düzeye ulaşan hasta olmamıştır (82). Bu da normokalsemik pHPT' de görülen osteopeni ve osteoporozun yavaş seyirli olduğunu göstermektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, normokalsemik pHPT' li ve hiperkalsemik pHPT' li 2 hasta grubunda, KMD ölçüm bölgelerinin T skorlarını ve g/cm² ölçümlerini istatistiksel olarak karşılaştırdık. Normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hastalarda femur boyun, lomber vertebra ve radius distali KMD' leri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık, ancak hem hiperkalsemik hem normokalsemik hasta grubunda en düşük T skoru ve g/cm² kemik mineral yoğunluğunun radius distalinde bulunduğunu gördük. Bu da göstermektedir ki, normokalsemik pHPT' li hastaların, standart KMD ölçüm bölgeleri olan lomber vertebra ve femur boynuna ek olarak radius distal KMD ölçümü ile de takip edilmesi, mevcut osteoporozun erken tanınmasına ve olası bir fraktürün engellenmesine olanak sağlayacaktır.

Literatürde yapılmış çalışmaların bazılarında hiperkalsemik ve normokalsemik pHPT' li hastalar arasında, KMD ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamış, her 2 grupta da osteoporoz olduğu gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise hiperkalsemik grupta osteoporoz ve fraktür sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, hem normokalsemik hem de hiperkalsemik pHPT' li gruplarda radius distalinde osteoporoz saptanmıştır ve 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da göstermektedir ki aslında normokalsemik pHPT' li hastalar da hiperkalsemik pHPT' li hastalar kadar osteoporoz riskine sahiptir. Normokalsemik pHPT' li hastalarda mutlaka KMD ölçülmeli ve bu hastalar laboratuvar parametreleri ile belirli aralıklarla mutlaka takip edilmelidir. Böylece gelişebilecek olası osteoporoz, buna bağlı fraktür, immobilizasyon ve immobilizasyondan doğacak hayati komplikasyonların önüne geçilebilecektir.

Osteoporoz tanısı, günümüzde DSÖ' nün önerdiği kriterlere uygun olarak KMD ölçümüyle konulmaktadır (6). Osteoporozda tipik olarak kemik yapım ve yıkım döngüsündeki dengenin yıkım lehine kayması söz konusudur. Dolayısıyla, osteoporotik hastalarda, kemik yıkım belirteçlerinde artış meydana gelmektedir. Kemik yıkım belirteçleri, serumda ve idrarda tayin edilebilmektedir. Ancak diürenal varyasyon göz önüne alındığında 24 saatlik idrar örneklerinde yapılan incelemenin daha güvenilir sonuçlar verdiği bilinmektedir (76).

Maruani ve ark. yaptıkları çalışmada, 13 normokalsemik ve 71 hiperkalsemik pHPT' li hastada, sabah ilk idrar örneğinde OC ve DPD düzeylerini kıyaslamışlardır. Normokalsemik grupta istatistiksel olarak, hiperkalsemik gruba göre her 2 belirtecin düzeyi de düşük saptanmıştır (56). Maruani ve ark. çalışmasında hiperkalsemik pHPT' li hasta sayısının normokalsemik gruptaki hasta sayısına göre oldukça fazla olmasının çalışmanın sonucunu istatistiksel anlamlı olacak şekilde hiperkalsemik grubun lehine çevirmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hastalarda, üriner DPD ve NTx düzeyinin diürenal varyasyondan etkilenebileceği öngörülerek 24 saatlik idrarda çalışıldı. Elde edilen sonuçlar da 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak düzeltildikten sonra istatistiksel analizleri yapıldı. Bütçe kısıtlılığı nedeniyle sağlıklı kontrol grubu alınmadığından, DPD ve NTx düzeyi için referans bir normal aralık değeri elde edilemedi. Yalnızca çalışmaya dahil edilen 2 hasta grubu istatistiksel olarak kıyaslandı. Normokalsemik ve hiperkalsemik grup arasında 24 saatlik idrar NTx ve DPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Lowe ve ark. yaptıkları çalışmada, başlangıçta normokalsemik olan 37 pHPT' li hastayı maksimum 8 yıl boyunca gözlemlemişlerdir. Gözlem süresinin sonunda 7 hasta hiperkalsemik olmuş, 30 hasta ise normokalsemik kalmıştır. Çalışmanın devamında bu 2 grup hastada 24 saatlik idrarda NTx düzeyini ölçmüşler ve bizim çalışmamızda olduğu gibi 24 saatlik idrar kreatinine oranlamışlardır. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grupları olmadığından üriner NTx için referans laboratuvar aralığı kullanmışlardır ve bu aralık 10-110 nm BCE/mmol/l olarak alınmıştır. Normokalsemik pHPT' li grupta üriner NTx düzeyi ortanca değeri 38 nm BCE/mmol/l bulunmuş olup normal aralıkta olduğu görülmüştür. Hiperkalsemik grupta ise üriner NTx düzeyi ortanca değeri 41 nm BCE/mmol/l bulunmuş olup normal aralıkta saptanmıştır. Her 2 grup kendi arasında kıyaslandığında 24 saatlik idrar NTx düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (80). Bizim çalışmamızda da hiperkalsemik pHPT' li grupta, normokalsemik pHPT' li gruba göre 24 saatlik idrar NTx düzeyleri daha yüksek görünmesine rağmen, Lowe ve ark. çalışmasında olduğu gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Marques ve ark. yaptığı çalışmada da, normokalsemik pHPT' li olan hasta grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olarak 2 grup alınmış ve her 2 grupta bizim çalışmamızda ölçtüğümüz NTx benzeri bir yıkım belirteci olan CTx serum düzeyleri karşılaştırılmış ve 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (79).

Çalışmamızdaki hastalarda ortanca yaş, hiperkalsemik grupta 57, normokalsemik grupta 56 olup, hastaların çoğu postmenopozal kadın idi. Östrojenin, PTH' nin kemik üzerine olan yıkıcı etkilerinden koruyucu olduğu bilinmektedir. Postmenopozal dönemdeki östrojen eksikliğinin üzerine, bu yaş grubunda görülen pHPT' nin eklenmesi, kemik yıkımını arttırarak osteoporozu hızlandırmaktadır (84). Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun yaş ortalaması ve menopozal durumu da bunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hiperkalsemik ve normokalsemik pHPT' li hastalarda artmış sıklıkta beklenen osteoporozun bir göstergesi olarak 24 saatlik idrar örneklerinde NTx ve DPD düzeylerini karşılaştırdık. Elde edilen sonuçları, 24 saatlik idrar kreatinine oranlayarak yaptığımız kıyaslamada, hiperkalsemik grupta her 2 belirteç düzeyini de normokalsemik gruba göre artmış saptamakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Kemik döngü belirteçleri bu seviyede iken, her 2 grupta da yaptığımız KMD ölçümlerinde femur boyun ve lomber vertebralarda osteopeni ve radius distalinde ise osteoporoz gelişmişti. Radius distalindeki osteoporozun derecesi ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte, hiperkalsemik grupta daha yüksekti. Hem hiperkalsemik hem de normokalsemik pHPT' li grupta femur boyun, lomber vertebra ve distal radiusun osteoporoz derecesi ile üriner NTx ve DPD düzeyleri arasında istatistiksel analiz yaptığımızda, kemik döngü belirteçleri ile KMD ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olmadığını da gördük. Bunun sebebinin, normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hasta sayılarımız arasındaki eşitsizlik olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın amacı gereği, hiperkalsemik pHPT' li hastalarımızın, osteoporoz tedavisi almamış ve paratiroid cerrahisi geçirmemiş olması gerekmekte idi. Kısıtlı bir zaman diliminde, bu özellikte hasta bulmamız gerektiğinden hiperkalsemik pHPT' li hasta sayımız literatürdeki diğer çalışmalara göre düşük olmuştur.

Normokalsemik pHPT son 15 yılda bilinirliği artan ve halen tam anlamıyla yönetimi konusunda görüş birliği bulunmayan bir klinik prezentasyondur (83). Bu nedenle genel yaklaşım hastaların laboratuvar ve klinik parametrelerle izlemi yönündedir. Hastalığın seyri sırasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir ve bunların tanınması ve erken tedavisi mortaliteyi azaltacaktır. Osteoporoz ve fraktürler bunlardan belki de en önemlileridir. Bize göre; normokalsemik pHPT' li hastalarda belirli aralıklarla yapılacak KMD ve bu KMD ölçümüne standart bölgeler olan femur boyun ve lomber vertebra yanında radius distalinin de eklenmesi takip ritüelinin mutlaka bir parçası olmalıdır.

Literatürde normokalsemik pHPT' li hastalarda KMD ve kemik döngü belirteçlerinin düzeylerini ayrı ayrı inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, bu 2 parametreyi birlikte değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bağlamda, yapmış olduğumuz çalışmanın gelecekteki çalışmalara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Sağlıklı kontrol grubunun da kullanıldığı, daha uzun süreli ve daha fazla sayıda pHPT' li hasta içeren gruplar kullanılarak yapılacak çalışmaların normokalsemik pHPT' li hastalardaki kemik fizyopatolojisini aydınlatmada daha faydalı olacağı kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li hastalarda kemik döngü belirteçlerinden NTx ve DPD' nin üriner düzeyleri ile femur boyun, lomber vertebra ve distal radius KMD' lerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, normokalsemik ve hiperkalsemik hastalar arasında, 24 saatlik idrarda NTx ve DPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda normokalsemik ve hiperkalsemik pHPT' li grupların KMD ölçümlerinde, femur boyun ve lomber vertebrada osteopeni mevcut iken, distal radiusta

osteoporoz saptandı. Distal radiustaki osteoporozun derecesi hiperkalsemik pHPT' li grupta normokalsemik pHPT' li gruba göre daha fazla olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hem hiperkalsemik hem de normokalsemik pHPT' li grupta femur boyun, lomber vertebra ve distal radiusun osteoporoz derecesi ile üriner NTx ve DPD düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

Normokalsemik pHPT, üzerinde halen çalışmaların yapılmaya devam edildiği, yönetimi ve tedavisi konusunda kesin bir görüşün bulunmadığı yeni bir prezentasyondur. Normokalsemik pHPT' li hastaların da hiperkalsemik pHPT' li hastalardaki kadar osteoporoz ve nefrolitiazis gibi komplikasyonlarla seyredebileceğini hem bizim çalışmamız hem de literatürde yapılmış diğer çalışmalar kanıtlar niteliktedir (80). Osteoporoz, fraktür riski oluşturan, hastaların yaşam kalitesini azaltan, immobilizasyon ve buna sekonder komorbiditeleri beraberinde getiren bir sorundur. Normokalsemik pHPT' li hastaların takibinde üriner NTx ve DPD düzeylerinin ölçümü de kemik döngüsü hakkında bilgi vermekle birlikte, KMD ölçümünün mutlaka yapılması gerektiği çalışmamızda gösterilmiştir. DSÖ' ye göre osteoporoz tanısında standardize olarak kullanılan DEXA ile KMD ölçümünde, femur boyun ve lomber vertebra yanında radius distalinin de ölçüm bölgelerine eklenerek ölçüm yapılması normokalsemik pHPT' li hastalarda mutlaka takip sürecinin bir parçası olmalıdır. Bu hastaların uzun süreli takibi ve gelişen komplikasyonların tedavisinde seçilecek optimal yöntemin belirlenmesi için gelecekte yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Normokalsemik hiperparatiroidizm, parathormon yüksekliğine yol açabilecek böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, tiyazid ve loop diüretik kullanımı, lityum kullanımı ve maligniteler gibi sekonder nedenler dışlandıktan sonra, serum total ve iyonize kalsiyum düzeyi normal olduğu halde yüksek parathormon düzeyinin görüldüğü durumdur. Osteoporoz, normokalsemik hiperparatiroidizmin sık görülen bir klinik prezentasyonudur.

Bu çalışmada 44 normokalsemik hiperparatiroidizimli ve 17 hiperkalsemik hiperparatiroidizimli hastada femur boyun, lomber vertebra ve distal radius kemik mineral dansitesi ölçümleri ile 24 saatlik idrarda tip 1 kollajen N-telopeptid ve deokspiridinolin

düzeyleri karşılaştırılarak, normokalsemik hiperparatiroidizmlili hastalardaki osteoporoz derecesi ile deoksipiridinolin ve tip 1 kollajen N-telopeptidin osteoporoz erken tanısındaki yerinin saptanması amaçlandı. Her iki grupta ölçülen 24 saatlik idrar tip 1 kollajen N-telopeptid ve deoksipiridinolin düzeyleri, 24 saatlik idrar kreatinine oranlanarak düzeltildiğinde; hiperkalsemik grupta tip 1 kollajen N-telopeptid/kreatinin ortanca düzeyi 2.39(0.65-5.12) nmol/mmol/l, normokalsemik grupta ise tip 1 kollajen N-telopeptid /kreatinin ortanca düzeyi 1.82(0.41-4.65) nmol/mmol/l bulundu. Deoksipiridinolin/kreatinin ortanca düzeyi hiperkalsemik grupta 16.7(3.4-25.8) nmol/mmol/l, normokalsemik grupta ise 12.2(1.6-32.6) nmol/mmol/l bulundu. İki grup karşılaştırıldığında tip 1 kollajen N-telopeptid /kreatinin ve deoksipiridinolin/kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Femur boyun kemik mineral dansitesi T skoru ortanca düzeyi hiperkalsemik grupta -1.3 SS ve 0.7 g/cm², normokalsemik grupta -1.2 SS ve 0.72 g/cm² saptandı. Lomber vertebra kemik mineral dansitesi T skoru ortanca düzeyi hiperkalsemik grupta -1.9 SS ve 0.9 g/cm², normokalsemik grupta -1.2 SS ve 0.94 g/cm² bulundu. Radius distal kemik mineral dansitesi T skoru ortanca düzeyi hiperkalsemik grupta -3 SS ve 0.54 g/cm², normokalsemik grupta -2.5 SS ve 0.56 g/cm² bulundu. 2 grup karşılaştırıldığında her 3 parametre arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Normokalsemik hiperparatiroidizm, neredeyse hiperkalsemik hiperparatiroidizm kadar kemik etkilenimine sebep olmaktadır ve takibi ihmal edilecek masum bir durum değildir. Osteoporoz açısından takibinde kemik döngü belirteçlerinin yanında lomber vertebra, femur boyun ve distal radius kemik mineral dansitesi takibinin mutlaka yapılması gereklidir. Normokalsemik hiperparatiroidizmin diğer klinik prezentasyonları ve uzun vadeli seyri için daha net anlaşılabilmesi için ileriye dönük daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Normokalsemi; hiperparatiroidizm; tip 1 kollajen N-telopeptid; deoksipiridinolin; kemik mineral dansitesi; osteoporoz



EVALUATION OF BONE RESORPTION MARKERS IN PATIENTS WITH NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM

SUMMARY

Normocalcemic hyperparathyroidism is a condition that is characterized by elevated parathormone levels, despite normal serum totals and ionized calcium levels, after the exclusion of secondary causes that may result in elevated parathormone levels, such as renal failure,

vitamin D deficiency, the use of thiazide and loop diuretics, lithium and malignancies. Osteoporosis is a common clinical presentation of normocalcemic hyperparathyroidism.

The present study compares the femoral neck, lumbar vertebral and distal radius bone mineral density, and the type 1 collagen N-telopeptide and deoxypyridinoline levels in 24-hour urine samples, of 44 patients with normocalcemic hyperparathyroidism and 17 patients with hypercalcemic hyperparathyroidism. The aim in this regard is to identify the degree of osteoporosis in patients with normocalcemic hyperparathyroidism, and to determine the value of deoxypyridinoline and type 1 collagen N-telopeptide in the early diagnosis of osteoporosis. When type 1 collagen N-telopeptide and deoxypyridinoline levels measured in the 24-hour urine samples of the two groups were corrected by proportioning to 24-hour urinary creatinine, the median type 1 collagen telopeptide/creatinine ratio was 2.39 (0.65–5.12) nmol/mmol/l in the hypercalcemic group and 1.82 (0.41–4.65) nmol/mmol/l in the normocalcemic group. The median deoxypyridinoline/creatinine ratio was 16.7 (3.4–25.8) nmol/mmol/l in the hypercalcemic group and 12.2 (1.6–32.6) nmol/mmol/l in the normocalcemic group. The group comparison showed no significant difference in the type 1 collagen n-telopeptide/creatinine and deoxypyridinoline/creatinine ratios ($p > 0.05$). The median bone mineral density of the femoral neck was -1.3 SD and 0.7 g/cm² in the hypercalcemic group and -1.2 SD and 0.72 g/cm² in the normocalcemic group; the median bone mineral density of the lumbar vertebrae was -1.9 SD and 0.9 g/cm² in the hypercalcemic group and -1.2 SD and 0.94 g/cm² in the normocalcemic group, and the median bone mineral density of the distal radius was -3 SD and 0.54 g/cm² in the hypercalcemic group and -2.5 SD and 0.56 g/cm² in the normocalcemic group. A comparison of the two groups identified no statistically significant difference in these three parameters ($p > 0.05$).

Normocalcemic hyperparathyroidism affects bone mineral density as much as hypercalcemic hyperparathyroidism, and is not so harmless a condition that follow-up can be neglected. In terms of osteoporosis, it is absolutely necessary to follow lumbar vertebra, femoral neck and distal radius bone mineral density as well as bone turnover markers. Further comprehensive prospective studies are needed to understand better the other clinical presentations of normocalcemic hyperparathyroidism and the long-term clinical course.

Keywords: Normocalcemia; hyperparathyroidism; type 1 collagen N-telopeptide; deoxypyridinoline; bone mineral density; osteoporosis



8. KAYNAKLAR

1. Uludağ M. Normokalsemik hiperparatiroidizm: Primer hiperparatiroidizmin yeni bir klinik tipi. Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni 2014;48(4):264-73.
2. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2306-12.

3. Tanakol R. Primer hiperparatiroidi. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(2):9-19.
4. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-9.
5. Çevik GT. Primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi;2015.
6. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137-41.
7. Sheon RP, Rosen HN, Mulder JA. Clinical manifestations and treatment of osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures. In: UpToDate, Basow, DS (Eds.), UpToDate, Waltham, MA,2010.
8. Yavuz D. Osteoporoz: Epidemiyoloji, klinik ve tanı. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(2):28-32.
9. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005;3(2):73-83.
10. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003;9:10-5.
11. Sözen T. Kalsiyum Metabolizması. Sözen T, Yavuz Gogas D (Editörler). *Metabolik kemik hastalıkları*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği;2013.s.1-5.
12. Sözen T. Vitamin D ve yetmezliği. Sözen T, Yavuz Gogas D (Editörler). *Metabolik kemik hastalıkları*.Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2013.s. 141-153.
13. Junquera LC,. Carnerio J, Kelley RO *Basic Histology*. Sixth Edition. Appleton & Lange Company,1989,p.136-153.
14. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ. *Primer on the metabolic bone disease and disorder of mineral metabolism*. Lippincot-Raven Company, 1993,p.3-9.
15. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL *Physical medicine and rehabilitation*. Second Edition.W. B. Saunders Company, 2000,p.894-912.
16. Stevenson JC, Marsh MS. Görsel Tıp dizileri Ansiklopedisi Osteoporoz Atlası. (Çeviri Ed. Dr. Mehmet Pekus) 2. Baskı, Novartis, 2000,p.14-19.

17. Rubin CT,; Rubin JE. Biology, physiology and morphology of bone. In: Ruddy S, Harris ED., Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth Edition. W.B Saunders Company, 2001,p.1611-1633.
18. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. New York academy of Science. Ann NY Acad Sci 2006;1092:385-96.
19. Lian JB, Stein G. Osteoblast biology. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, eds. Osteoporosis, San Diego, Academic Press; 2001.p.21-71.
20. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. Growth Factors 2004; 22(4):233-41.
21. Reginato A, Wang W, Olsen B. Developmental biology of bone. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego, 2001.p.189-212.
22. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2.Redefining Wolff's law: the remodeling problem. Anat Rec 1990;226(4):414-22.
23. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium regulating hormones. In: Fauci AS et. al. Harrison's Principals of internal Medicine 14th Edition. Mc Graw- Hill Company, USA, 1998,p.2214-2227.
24. Sinaki M. Osteoporosis. In:DeLisa JA. Rehabilitation medicine principles and practice. Second Edition. J.B.Lippincot Company,1993,p.1018-1035.
25. Çay HF, Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme. Fiziksel Tıp Derg 2002;5(3):177-184.
26. Hahn HB. Osteopenic bone diseases In: Koopman WJ Arthritis and allied conditions. 13th Edition. Williams& Wilkins Company,1997,p.2203-2250.
27. Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993,p.33-37.
28. Deftos LJ. Calcitonin. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven Company, 1993,p.70-75.
29. Mayes PA. Structure and function of the lipid- soluble vitamins In: Murray RK. Harper's Biochemistry. 22nd Edition. Appleton and Lange Company, 1990,p.564-566.
30. Yazıcı M, Kutlu M. Kemiğin yapısı ve kemik Döngüsünün düzenlenmesi. Türkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics 2011;4(2):1-8.
31. Becker CB, Cohen A.,Rosen CJ,Mulder JE. Epidemiology and etiology premenopausal osteoporosis.In: UpToDate, Basow, DS (Eds.), UpToDate, Waltham, MA, 2010.

32. Raisz LG, Rosen CJ, Mulder JA. Pathogenesis of osteoporosis. In: UpToDate, Basow, DS (Eds.), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
33. Rosen HN, Drezner MK, Rosen CJ, Schmader KE, Mulder JE. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. In: UpToDate, Basow, DS (Eds.), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
34. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153(2):1-14.
35. Hayaishi Y, Miki H, Nishii T, Hananouchi T, Yoshikawa H, Sugano N. Proximal femoral bone mineral density after resurfacing total hip arthroplasty and after standard stem-type cementless total hip arthroplasty, both having similar neck preservation and the same articulation type. *J Arthroplasty*. 2007;22:1208-13.
36. Lu J, Bhargav D, Wei AQ, Diwan A. Posterolateral intertransverse spinal fusion possible in osteoporotic rats with BMP-7 in a higher dose delivered on a composite carrier. *Spine*. 2008;33:242-9.
37. Okuyama K, Abe E, Suzuki T, Tamura Y, Chiba M, Sato K. Influence of bone mineral density on pedicle screw fixation: a study of pedicle screw fixation augmenting posterior lumbar interbody fusion in elderly patients. *Spine J*. 2001;1:402-7.
38. Erselcan T, Özen A, Yüksel D, Altun G, Öztürk E, Balcı TA ve ark. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü uygulama kılavuzu. *Türkiye Nükleer Tıp Derg* 2009;18(1):31-40.
39. Khan AA, Brown J, Faulkner K, Kendler D, Lentle B, Leslie W, et al. International Society for clinical densitometry. Standards and guidelines for performing central dual Xray densitometry from the Canadian panel of International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2002;5:435-45.
40. Labio ED, Del Rosario DB, Strasser SI, Mc-Caughan GW, Crawford BA. Effect of ascites on bone density measurement in cirrhosis. *J Clin Densitom*. 2007;10:391-94.
41. Baim S, Leonard M, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11:6-21.
42. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1122-9.

43. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43:417-32.
44. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011;165:851-64.
45. Ong GS, Wlsh JP, Stuckey BG, Brown SJ, Rossi E, Ng JL, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3138-45.
46. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:413-21.
47. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing Technesium- 99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2009;34(10):651-5.
48. Uludağ M, Aygün N. Primer hiperparatiroidi: Klinik ve biyokimyasal bulguların güncel durumu. *Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni* 2016;50(3):171-80.
49. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem* 2011;44:849-52.
50. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3570-9.
51. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;s.1-130.
52. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:654-60.
53. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthers JB, et al (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.p.1521-96.
54. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973;52:134-42.

55. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R, Zamarrón I, Arrieta F, Muñoz-Malo T, et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest* 2008;31:845-50.
56. G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-8.
57. Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Int Med* 1984;100:633-40.
58. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-52.
59. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15(3):385-400.
60. Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type 1 procollagen. *Clinical Chemistry* 1990;36:1328-1332.
61. Nelson HD, Helfand M. Screening for postmenopausal osteoporosis. Agency for Healthcare Research and Quality, 2002.
62. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; *Osteoporos Int* 2000; Suppl. 6:S2-17.
63. Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A):227-43.
64. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005;24(3):203-11.
65. Hristova EN, Henry JB. Metabolic intermediates, inorganic ions and biochemical markers of bone metabolism. In: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th Ed. Syracuse (NY):W.B. Saunders; 2001:204.
66. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover: Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001;47(8):1347-9.
67. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996;11:641-649.

68. Hammett-Stabler C A. The use of biochemical markers in osteoporosis. *Clin Lab Med* 2004;24(1):175- 97.
69. Erdoğan E, Aslan E. Intima-media thickness of the carotid arteries is related to serum osteoprotegerin levels in healthy postmenopausal women; *Neurol Res* 2004; 26(6): 658-61.
70. Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In Recker R (eds). *Bone Histomorphometry, Techniques and Interpretation*. CRC Press, Boca Raton 1983;p.143-223.
71. Açıkgöz HE, Tüysüz Ö, Sarandöl E, Dirican M. Comparison of MDRD formula with creatinine clearance in estimation of glomerular filtration rate. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013;11:21-9.
72. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;Jan-Mar;16(1):14-21.
73. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice: asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1746–1751.
74. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1989;4(3):283–291.
75. Taguchi Y, Gorai I, Zhang M.G, Chaki O, Nakayama M, Minaguchi H. Differences in bone resorption after menopause in Japanese women with normal or low bone mineral density: Quantitation of urinary cross-linked N-telopeptides. *Calcif Tissue Int* (1998) 62:395–399.
76. Pierrux J, Bravenboer B, Velkeniers B, Unuane D, Andreescu C.E, Vanhoeij M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: A comparison with the hypercalcemic form in a tertiary referral population. *Thieme E-Journals Hormone and Metabolic Research*. 2018; 50(11):e7-e7.
77. Amaral L.M, Queiroz D.C, Marques T.F, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More stonethan bone?. *Journal of Osteoporosis*. 2012;Article ID :128352.
78. Marques T.F, Vasconcelos R, Diniz E, Rego D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat?. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologica e Metabologia*. Vol 55, no 5, pp.314-317.2011.

79. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ (2007). Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8):3001–3005.
80. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*1988;67:1294–8.
81. Martin AG, Garcia RR, Torres MM. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year followup in one hundred postmenopausal women. *Endocrine*. December 2012. Volume 42, issue 3, pp 764-766.
82. Siprova H, Frysak Z, Soucek M. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: To treat or not to treat. *Endocrine Practice*: March 2016, Vol. 22, No. 3, pp. 294-301.
83. Natalie E. Cusano, Shonni J. Silverberg, John P. Bilezikian. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013-01-01. Volume 16, Issue 1, Pages 33-39

EK-1: ETİK KURUL İZİNİ



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2018/

25.10.2018

Sayın Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz **“Normokalsemik Hiperparatiroidili Hastalarda Kemik Yıkım Belirteçlerinin Değerlendirilmesi”** başlıklı ve **2018.139.10.04** nolu **prospektif** araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Baki ŞENTÜRK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

NORMOKALSEMİK HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA KEMİK YIKIM BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sorumlu Araştırmacı: DOÇ. DR. GÜLŞAH ELBÜKEN

Araştırmanın Amacı:

Çalışmamızın amacı, normokalsemik hiperparatiroidili hastalarda idrar deoksipiridinolin ve tip 1 kollajen N-terminal peptit düzeylerini belirleyerek, normokalsemik hiperparatiroidili hastalarda kemik yıkımının erken evrede saptanmasına katkıda bulunmaktır.

Araştırmada İzlenecek Yöntem:

NKÜ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde takipli olan yaklaşık 55 kadar hasta mevcuttur. Bu hastalar içerisinde çalışmaya katılmak isteyen ve kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü yapılmış olan 40 tane normokalsemik hiperparatiroidili hasta ve çalışma süresince polikliniğe başvuracak olan 20 tane hiperkalsemik hiperparatiroidili hasta (henüz tedavi almamış) çalışmaya dahil edilecektir. Hastalardan 24 saat biriktirilmiş idrar örneği alınacaktır. Numuneler merkez biyokimya laboratuvarına gönderilecek ve tüm numuneler toplanana dek -20 °C'de bekletilecektir. Numunelerin çalışılacağı gün, numuneler oda

sıcaklığında çözüldürülerek, Human NTX 1 (Cross Linked N-telopeptide of Type 1 Collagen) ELISA Kit ve Human DPD (Deoxypyridinoline) ELISA Kit hazır ticari kitleri ile ticari kitin içerisindeki uygulama önerilerine uyularak, idrar deokspiridinolin ve tip 1 kollajen N-terminal peptit düzeyleri ölçülecektir.

Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri belirlenecek ve koroner arter hastalığı, Diabetes Mellitus, hipertansiyon, obezite gibi metabolik hastalık öyküleri sorgulanacak ve bunlar kaydedilecektir.

Araştırma sonucunda gerekli halde hastalara gerekli bilgilendirmeler yapılacaktır.

Bu araştırmanın protokolü, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik değerlendirme komitesi tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Helsinki beyannamesinde ortaya konan etik prensiplere riayet edilecektir. Bu formun bir kopyası size saklamanız için verilecektir.

Alternatif Tedavi veya Girişimler:

Normokalsemik hiperparatiroidi veya primer hiperparatiroidi hastalarında kemik yıkım belirteçleri testleri rutinde uygulanmamaktadır. Bu sebeple kemik yıkımının bir göstergesi olan bu testleri sizde çalışmak ve eğer artmış bulunursa kemik yıkımınız için ilave önlemler almak sizin yararınıza olacaktır.

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler:

Testlerin alımında karşılaşılabilecek herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri:

Araştırmamızda gönüllülere herhangi bir ilaç uygulanmayacaktır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

Gaye Kübra Emeksiz- 0553 632 0149

Bu araştırmaya katılmanız tamamen gizli tutulacaktır. Sizin araştırmaya katılmanıza ilişkin bilgisi olan tek kişi doktorunuz olacaktır. Doktorunuza verdiğiniz bilgiler kadar klinik

bilgilerde gizli tutulacaktır. Bununla birlikte yetkili kurumların müfettişleri araştırmanın geçerli yasalar ve sağlık makamları mevzuatına uygun olarak yürütülmesini garantilemek üzere araştırmaya ilişkin kayıtlarınızı incelemekle yükümlü olabilirler. Kayıtlarınızdaki bilgiler sadece bu araştırma amacıyla ve bu araştırmayı izleyen yayınlar için kullanılacaktır. Her durumda kimliğiniz saklanacaktır. Her durumda kimliğiniz diğer amaçlar için kullanılmayacak veya üçüncü şahıslara açıklanmayacaktır. Muayeneleriniz ve diğer işlemler için sizden ücret alınmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih