

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA
SERUM SKLEROSTİN, DİCKKOPF-1 (DKK-1),
OSTEOPROTEGERİN (OPG)/ NÜKLEER FAKTÖR KAPPA
β LİGANDININ RESEPTÖR AKTİVİTÖRÜ (RANKL)
DÜZEYLERİ**

Dr. Canan BAYRAK TORUN

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2014

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA
SERUM SKLEROSTİN, DİCKKOPF-1 (DKK-1),
OSTEOPROTEGERİN (OPG)/ NÜKLEER FAKTÖR
KAPPA β LİGANDININ RESEPTÖR AKTİVİTÖRÜ
(RANKL) DÜZEYLERİ**

Dr. Canan BAYRAK TORUN

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sema USLU**

ESKİŞEHİR

2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Canan BAYRAK TORUN'a ait "Postmenapozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum Sklerostin, Dickkopf-1 (DKK-1), Osteoprotegerin (OPG)/ Nükleer Faktör Kappa B Ligandının Reseptör Aktivitörü (RANKL) Düzeyleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 12.06.2014

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Özkan ALATAŞ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Güngör KANBAK Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Sema USLU Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarıma başta tez danışmanım Prof. Dr. Sema USLU 'ya olmak üzere, Prof. Dr. Özkan ALATAŞ 'a, Prof. Dr. Güngör KANBAK 'a, Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ 'e ve emekli olmuş hocalarım Prof. Dr. Ömer ÇOLAK 'a, Prof. Dr. Mine ERDEN İNAL 'a, Doç. Dr. Emine SÜTKEN DEMİRKAN 'a; birlikte çalıştığım meslektaşlarım Uzm. Dr. Evin KOCATÜRK ve Arş. Gör. Dr. Ağgöl CANİK 'e; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Ahmet MUSMUL 'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Bayrak Torun, C. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda serum sklerostin, dickkopf-1 (DKK-1), osteoprotegerin (OPG)/ nükleer faktör kappa β ligandının reseptör aktiviteörü (RANKL) düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014.

Wingless (Wnt)/ β -katenin sinyal iletimi ve OPG/RANKL sistemi kemik metabolizmasını etkileyen en önemli hücresel yolaklardır. Çalışmamızın amacı, postmenopozal osteoporozlu (PMO) hastalarda serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeylerini ölçmek, biyolojik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir. Çalışmaya 61 PMO tanılı hasta ve 23 PMO olmayan kadın dahil edildi. PMO 'lu hastalar da kullandıkları osteoporoz ilaçlarına göre G1 (ibandronik asit), G2 (teriparatid) G3 (yeni tanı konmuş hastalar) olarak gruplandırıldı. Serum sklerostin ($p<0.001$), DKK-1 ($p=0.002$) ve sRANKL ($p=0.013$) düzeyleri PMO 'lu grupta anlamlı yüksek bulundu. G1 ve G2 gruplarıyla G3 arasında ise DKK-1 ve sklerostin seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). sRANKL düzeyleri G3 grubunda kontrollere göre yüksek ($p<0.05$), OPG düzeyleri ise düşük ($p<0.05$) bulundu. Ayrıca serum OPG düzeyleri G1 ve G2 grubunda G3 grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). G3 grubunda hem sklerostin ($r=-0,584$ $p=0.002$) hem de DKK-1 ($r=-0.408$, $p=0.043$) düzeyleriyle serum östrodiol düzeyleri arasında; serum sklerostin düzeyleriyle de ($r=-0.678$, $p<0.001$) serum parathormon (PTH) düzeyleri arasında ise negatif yönlü bir ilişki bulundu. Kemik dansitesi ile sadece OPG düzeyleri arasında anlamlı pozitif ($r=0.457$, $p=0.022$), kırık riski ile sadece sklerostin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptandı ($r=0,305$, $p=0,018$). Bu sonuçlar Wnt/ β -katenin ve OPG/RANKL yolağının OP patogenezinde rol oynayabileceğini, özellikle bisfosfonat tedavisinin OPG/RANKL yolağı üzerinde etkili olabileceğini; östrojen ve PTH'nın kemik kütlesi üzerindeki etkilerinde ve kırık oluşum riskinde sklerostinin ilave bir serum belirteci olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Sklerostin, DKK1, sRANKL, OPG

Destekleyen Kurumlar: ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
Proje No: 201311D05.

ABSTRACT

Bayrak Torun, C. Serum sclerostin, dickkopf-1 (DKK-1), osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand (RANKL) levels in women with postmenopausal osteoporosis. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, Medical Biochemistry Department, Thesis for Specialty in Medicine, Eskisehir, 2014. The wingless (Wnt)/ β -catenin signaling and OPG/RANKL systems are the most important cellular pathways affecting bone metabolism. The purpose of the present study is to measure the levels of serum OPG, sRANKL, sclerostin, and DKK-1 in postmenopausal patients with osteoporosis (PMO) and to assess whether these values can be used as biological markers. Sixty-one patients diagnosed with PMO and 23 women without PMO were included in the study. Patients with PMO were divided into three groups based on the medications they use for osteoporosis: G1 (ibandronic acid), G2 (teriparatide) and G3 (drug-naïve). Serum sclerostin ($p<0.001$), DKK-1 ($p=0.002$) and sRANKL ($p=0.013$) levels were significantly higher in the group with OP. In the G3 group, sRANKL levels were higher ($p<0.05$) and OPG levels were lower ($p<0.05$) compared to the control group. In addition, serum OPG levels in the G1 and G2 groups were significantly higher than the levels measured in the G3 group ($p<0.05$). Negative correlations were observed between serum estradiol levels and both sclerostin ($r=-0.584$, $p=0.002$) and DKK-1 ($r=-0.408$, $p=0.043$) levels, as well as between serum sclerostin ($r=-0.678$, $p<0.001$) levels and serum parathormone (PTH) levels in the G3 group. Bone density had a significant positive correlation only with OPG levels ($r=0.457$, $p=0.022$), and fracture risk had a positive correlation only with sclerostin levels ($r=0.305$, $p=0.018$). These findings suggest that Wnt/ β -catenin and OPG/RANKL pathways may play roles in OP pathogenesis and bisphosphonate treatment particularly may be effective on OPG/RANKL pathway; sclerostin levels can represent an additional serum marker to predict the effects of estrogen and PTH on bone mass, as well as to predict the risk of fracture.

Key Words: Osteoporosis, Sclerostin, DKK1, sRANKL, OPG.

Supported By: ESOGU, Committee of Scientific Research Projects,

Project No: 201311D05

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Dokusu	3
2.1.1. Normal Kemik Dokusunun Yapısı	4
2.1.2. Kemik Hücreleri ve Kemik Yapımı	5
2.1.3. Kemğin Yapılanması (Modeling)	8
2.1.4. Kemğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)	8
2.1.5. Kemik Formasyonu ve Rezorbsiyonunu Etkileyen Faktörler	11
2.2. Osteoporoz	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Sınıflandırılma	17
2.2.3. Epidemiyoloji	18
2.2.4. Etyopatogenez	20
2.2.5. Risk Faktörleri	27
2.2.6. Klinik	29
2.2.7. Tanı Yöntemleri	30
2.2.8. Tedavi	46
2.3. Osteoporoz Tedavisinde Gelecek	56
2.3.1. RANK, RANKL, OPG sistemi ve Denosumab	58
2.3.2. Wnt (Wingless) Antagonist İnhibitörleri ve Antikor Tedavileri	61

	Sayfa
2.4. Wnt Sinyal Yolağı	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM	68
3.1. Gereç	68
3.1.1. Vücut kitle indeksi Hesaplanması	69
3.1.2. Kalça Kırık Riskinin Hesaplanması	69
3.2. Yöntemler	70
3.2.1. Serum OPG düzeyi ölçümü	70
3.2.2. Serum sRANKL Düzeyi Ölçümü	71
3.2.3. Serum Sklerostin Düzeyi Ölçümü	72
3.2.4. Serum DKK-1 Düzeyi Ölçümü	73
3.2.5. Serum 25 OH Vitamin D Düzeyi Ölçümü	74
4. BULGULAR	77
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	116
KAYNAKLAR	118

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Annual Cumulative Exposure
ALP	Alkalen Fosfataz
ATP	Adenozin Trifosfat
BMP	Kemik Morfojenik Protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C1q	Kompleman 1 q
Ca ⁺²	Kalsiyum
Cbfa 1	Core Binding Factor
Cr	Kreatinin
CTX	Tip 1 kollajen C-telopeptit çapraz bağları
CTX-1	Tip 1 C Terminal Çapraz Bağlı Telopeptid
CTX-MMP	Tip 1 Kollajen C Terminal Çapraz Bağlı Telopeptid
CV	Varyasyon Katsayısı
DEXA	Dual-Enerji X Ray Absorpsiyometri
DIP	Digital İmage Processing
DKK	Doruk Kemik Kütlesi
DKK-1	Dickkopf-1 Proteini
DPD	Deoksipiridinolin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E2	Östrodiol
ELİSA	Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
ER α	Östrojen Reseptör Alfa
ER β	Östrojen Reseptör Beta
FGF-2	Fibroblast Büyüme Faktörü-2
Fi	İntertrokanterik Bölge
FN	Femur Boynu
FN KMY	Femur Boynu Kemik Mineral Yoğunluğu
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FT	Total Femur Bölge
FT KMY	Femur Total Kemik Mineral Yoğunluğu
Ftr	Trokanterik Bölge

Fw	Ward's alanı
GH	Büyüme hormonu
H+	Hidrojen İyonu
H+ ATPaz	Hidrojen Adenozin Tri Fosfataz Pompası
HPLC	Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
hrBT	Yüksek Çözünürlükte BT
hrMR	Yüksek Çözünürlükte Manyetik Rezonans
HRP	Horseradish Peroxidase
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
Hyp	Hidroksiprolin
IFN	İnterferon
IL-1	İnterlökin 1
İv	İntra venöz
JNK	c-Jun N-Terminal Kinaz
kALP	Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
KMİ	Kemik Mineral İçeriği
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
LRP5	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 5
LT	Lumbal Total
M-CSF	Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
MEDOS	Mediterranean Osteoporosis Study
Mg ⁺²	Magnezyum
MOBILE	Monthly Oral Ibandronate In Ladies
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	Nitrik Oksit
NTX	Tip 1 Kollajen N-Telopeptit Çapraz Bağları
OC	Osteokalsin
ODF	Osteoklast Farklılaşma Faktörü
OP	Osteoporoz
OPG	Osteoprotegerin
OPGL	Osteoprotegerin Ligand
PDGF	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

PGE 2	Prostoglandin E2
PICP	Prokollajen Karboksiterminal Propeptid
PINP	Tip I Kollajen Amino-Terminal Propeptid
PMO	Postmenopozal Osteoporoz
PTH	Parathormon
PTHR 1	Tip 1 PTH Reseptörü
PTHrP	Parathormon İlişkili Peptit
PYD	Piridinolin
RA	Radyografik Absorpsiyometre
RANK	Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL	Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligand
RIS	Risedronat
ROI	Region Of Interest
Ror2	Orphan Reseptörü 2 Benzeri Tirozin Kinaz Reseptörü
Runx2	Runt-İlişkili Transkripsiyon Faktörü 2
Ryk	Tirozin Kinaz Benzeri Reseptör
SD	Standart Sapma
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
sFRP	Salgılanmış Frizzled İlişkili Protein
SOST	Sklerostin
SR	Stronsiyum Ranelat
sRANKL	Solubl Nükleer Faktör Kappa β Reseptör Aktivatörü Ligandı
SSF	Scanning Slit Fluorography
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF- R	Tümör Nekroz Faktörü Reseptörleri
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TPTD	Teriparatit
TRANCE	TNF İlişkili Aktivasyonca İndüklenmiş Sitokin
TRAP	Tartara-Rezistan Asit Fosfataz
UV	Ultraviyole Işığı
VA	Vücut Ağırlığı
VDR	Vitamin D Reseptör

VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
Wnt	Wingless
μ BT	MikroBT
μ MR	MikroMR
1,25 (OH) ₂ D ₃	1,25 dihidroksivitamin D ₃
25(OH) D	25 hidroksi vitamin D

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. OPG-RANKL-RANK ilişkisi.	10
2.2. Östrojen eksikliğinin kemik üzerine etkisi	23
2.3. Yaşlanmanın osteoporoz etyolojisindeki rolü	24
2.4. D vitamini ve PTH'nın rolü	25
2.5. Prokollajenin yapısı	32
2.6. Pridinyum ve deoksipiridinyum çapraz bağları	38
2.7. T ve Z skorlarının formülleri	44
2.8. D vitamininin metabolizması ve etkileri	50
2.9. OPG-RANK-RANKL ilişkisi	59
2.10. Osteoklast aktivasyonu	60
2.11. Wnt sinyal ileti yolaklarının aktivasyonu	62
2.12. Kanonik ve non kanonik wnt sinyal ileti yolakları	63
2.13. Kanonik wnt sinyal yolağının aktivasyonu ve inhibisyonu	64
2.14. Wnt/ β -katenin yolağının kemik üzerindeki etkileri	66
3.1. OPG standart grafiği	71
3.2. sRANKL standart grafiği.	72
3.3. Sklerostin standart grafiği	73
3.4. DKK-1 standart grafiği	74
3.5. 25 OH Vitamin D Düzeyi standart grafiği	75
4.1. OP alt gruplarındaki OPG düzeyleri	83
4.2. OP alt gruplarındaki sRANKL düzeyleri	84
4.3. OP alt gruplarındaki OPG/sRANKL düzeyleri	85
4.4. OP alt gruplarındaki serum sklerostin düzeyi	86
4.5. OP alt gruplarındaki serum DKK-1 düzeyi	87

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Kemik dokusunun yapısı	4
2.2. Kemik remodellingini düzenleyen faktörler.	11
2.3. Kemik gücünün komponentleri	17
2.4. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması	18
2.5. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması	21
2.6. Kanada tanı ve tedavi rehberine göre risk faktörleri	28
2.7. Kemik yapım ve yıkım markırları	31
4.1. Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve klinik özellikleri	78
4.2. Çalışma gruplarının biyokimyasal bulguları	79
4.3. OP alt gruplarının demografik bulguları ve klinik özellikleri	81
4.4. OP alt gruplarının biyokimyasal bulguları	82
4.5. OP alt gruplarındaki OPG düzeyleri	83
4.6. OP alt gruplarındaki sRANKL düzeyleri	84
4.7. OP alt gruplarındaki OPG/sRANKL oranı	85
4.8. OP alt gruplarındaki serum sklerostin düzeyi	86
4.9. OP alt gruplarındaki serum DKK-1 düzeyi	87
4.10. Yeni tanı grubunda OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranının demografik özellikler ile ilişkisi	88
4.11. Yeni tanı grubunda OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/SRANKL oranının biyokimyasal parametrelerle ilişkisi	89
4.12. Yeni tanı grubunda demografik özellikler ile KMY arasındaki ilişki	90
4.13. Düşük ve yüksek kalça riski olan hastalarda OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranı.	91

1. GİRİŞ

Osteoporoz (OP), kemik kırılabilirliğine yatkınlığı artıran metabolik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır. 2001 yılında osteoporozun engellenmesi üzerine gerçekleştirilen Ulusal Sağlık Konsensus Geliştirme Paneli'ne göre osteoporoz, azalan kemik kütlesi ve kemik hücrelerindeki mikromimarinin progresif bozulması ile karakterize edilir ve sonuçta kemik kırılabilirliğinde artışa ve kırık riskine yol açar (1). Osteoporoz kırıkları önemli bir halk sağlığı problemi teşkil etmekte, gittikçe yaşlanan dünya nüfusunda görülen mortalite ve morbiditeye büyük ölçüde katkıda bulunmakta ve önemli psikolojik, sosyal ve ekonomik yükleri beraberinde getirmektedir (2). Osteoporoz, pek çok kişide kırık gelişinceye kadar semptom vermez, bu açıdan osteoporozun erken tanınması ve tanı konduktan sonra da kırık riskinin tespit edilip kırık gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir.

Kemik metabolizması fizyolojik bir süreç olup, birçok farklı hücresel yolak bu düzenleyici süreci kontrol etmektedir. Bu yolakların düzenlenmesi, mevcut antirezorptif ve anabolik ilaçların etki mekanizmalarını oluşturmaktadır. Kemik metabolizmasındaki en önemli düzenleyiciler Wingless (Wnt)/ β -katenin sinyal iletim yolağı ve Osteoprotegerin (OPG)/Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı (RANKL) sistemidir. İnsanlarda yapılan genetik çalışmalar Wnt/ β -katenin yolunun kemik kütlesi kazanımı ve idamesi için kritik rol oynadığını göstermiştir. Wnt proteinleri sistince zengin bir glikoprotein ailesi olup, hücre farklılaşması, gelişme, büyüme ve apoptoz gibi işlevleri bulunmaktadır. Dolayısıyla birçok dokunun ve organın gelişiminde ve idamesinde önemli rol oynar (3,4). Wnt yolağındaki anahtar antagonistler sklerostin ve Dickkopf-1 (DKK-1)'dir ve bu moleküllerin osteoporoz patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (5).

OPG/RANKL yolağında ise OPG kemik rezorpsiyonunun anahtar mediatörü olan RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörüne (RANK) bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (5). Son yıllarda OPG/RANKL ve Wnt/ β -katenin gibi kemik metabolizmasında rol alan yolakların tespit edilmesi kemik yıkımının arttığı, kemik kütlesinin azaldığı ve kırık riskinin arttığı çeşitli kemik hastalıklarının tedavilerinin ve yeni terapötik ajanların belirlenmesi açısından önem teşkil etmektedir (6-8).

Günümüzde, osteoporoz tanısında kullanılan ilk test seçeneği Dual-Enerji X Ray Absorpsiyometri (DEXA) taramasıdır ve altın standarttır. Yaygın olarak bulunması nedeniyle DEXA taraması, görünürde sağlıklı bir insanda subklinik osteoporozun nicel değerlendirilmesi için tercih edilen tanısal testtir. DEXA'nın sınırlamaları arasında kemik metabolizmasındaki değişimleri mikro düzeyde tespit edememesi yer almaktadır. DEXA taramasının kemik kütlesindeki değişimleri tespit edebilmesi için, osteoporoz önleyici tedavinin başlangıcından sonra en az 12-18 ay geçmesi gerekir. Çok düşük bir dozda olsa da, test kapsamında radyasyon riski mevcuttur (9). Bu nedenle hem osteoporozun erken tanısı hem de klinik seyrinin ve tedaviye yanıtların değerlendirilmesi için günümüzde DEXA ölçümüne alternatif biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (10). Bu araştırmanın primer amacı; postmenopozal osteoporozlu hastalarda serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 seviyelerini ölçmek, bu parametrelerin hastaların KMY (kemik mineral yoğunluğu) değerleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün geliştirdiği Kırık Riski Değerlendirme Aracı'na (FRAX^R) göre belirlenmiş kırık riski ve diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisini değerlendirmek ve biyolojik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemektir. İkincil amacımız ise günümüzde OP tedavisinde antirezoptif olarak en yaygın kullanılan ilaçlar olan bisfosfonat (ibandronik asit) ve anabolik bir ajan olan teriparatid (TPTD) tedavisi alan hastalarda bu parametrelerin düzeylerini karşılaştırmak, bu sayede teriparatit ya da bisfosfonat tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu

Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. Ana görevleri:

- a) Vücut için mekanik destek sağlayarak hareketlerin yapılmasını sağlamak
- b) Beyin, spinal kord gibi önemli hayati yapıları korumak
- c) Başta kalsiyum olmak üzere fosfor, magnezyum ve sodyum gibi mineralleri gerekli durumda kullanılmak üzere depolamak
- d) Kemik iliği sayesinde hematopoez ve immün sistem fonksiyonlarında görev almaktır (11).

Kemik, başlıca trabeküler (spongiyöz veya kanselloz) ve kortikal (kompakt) kemikten oluşur. İskeletin %80' i kortikal kemikten, %20'si ise trabeküler kemikten meydana gelir. Makroskopik olarak iki tip kemik yapısına rastlanır. Dışta kılıf benzeri kortikal kemik, içte ise üç boyutlu trabeküler ağı oluşturduğu trabeküler kemik vardır. Bu tarz yapılanma, en az ağırlıkla en fazla mekanik işlevin yapılmasını sağlar. Kortikal kemik esas olarak mekanik ve koruyucu bir fonksiyon üstlenirken, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyondan sorumludur. Yoğun bir şekilde paketlenmiş mineralize kollajen tabakalarından oluşan kortikal kemik sertliği sağlar, tübüler kemiklerin majör bileşenidir (12).

Trabeküler kemik ise iç destek yapısıdır, süngerimsi yapıdadır, kemiğe elastikiyet sağlar, aksiyal iskeletin majör kısmını oluşturur. Vertebra korpusu, uzun kemiklerin epifiz ve metafizleri trabeküler kemik yapısındadır. Trabeküler kemik, kompresif güçlere karşı kemiğin direncini arttıracak biçimde düzenlenmiştir. Trabeküler kemiğin yüzey/volüm oranı, kortikal kemikten daha fazladır. Kemik döngüsü yüzeye bağımlı olduğundan, erişkinde trabeküler kemikte remodeling kortikal kemiğe oranla 5-10 kat daha fazla olmaktadır. Postmenopozal hızlı kemik kaybının olduğu dönemde trabeküler kemik kaybı kortikal kemiğe göre daha fazladır. Bu nedenle osteoporozla bağlı kırıklar genellikle vertebra gibi trabeküler kemikten zengin bölgelerde meydana gelmektedir (13).

2.1.1. Normal Kemik Dokusunun Yapısı

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelir. Yaşa ve organizmada bulunduğu yere ve tipine göre içeriği değişmekle beraber ağırlığının %70'ini mineraller veya inorganik madde, %5-8'ini su, geriye kalanını da organik veya ekstrasellüler matriks oluşturur (Tablo 2.1) (14).

Tablo 2.1. Kemik dokusunun yapısı.

Normal Kemik Dokusunun Yapısı	
1. Organik % 25	
	-Tip 1 Kollajen % 95
	-Nonkollajen proteinler %5
	-Hücreler %2
	Osteoblastlar
	Osteositler
	Osteoklastlar
2. Mineral (inorganik) % 70	
	Kalsiyum hidroksi apatit kristalleri %95
3. Su %5	

Organik maddenin %98'ini ise matriks oluşturur. Organik matriks kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. Matriks yapısının %95'ini Tip 1 kollajen (2 α 1 ve 1 α 2 zinciri), %5'ini ise non kollajenoz proteinler meydana getirir. Bu proteinler osteokalsin, osteonektin, kemik proteoglikanı, kemik siyaloproteini, kemik morfojen proteini, kemik proteolipidi ve kemik fosfoproteinidir. Bunların arasında osteokalsin (OC), kemik dokusuna özgü olduğu için özellik arz etmektedir. Osteoblastlar tarafından üretildiğinden yaklaşık yarısı hücre dışı sıvıya sızar. Bu sebeple de serumdaki seviyesi kemik formasyonunu

gösterir. Diğer bir kemiğe özgü komponent, hücre adezyonunun düzenlenmesinde etkili, sialoprotein formunda olan osteopontindir. Osteonektin ise fosforile bir glikoprotein olup büyük bir kısmı kemik dışı dokular tarafından sentez edilir. Organik maddenin %2'si hücrelerden ibarettir. Bunlar; osteoblast, osteoklast ve osteoblastlardan gelişen osteosit ve kemik yüzey hücreleridir (12).

İnorganik yapının %95'ini kalsiyum hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Temel olarak kalsiyum, fosfat, az miktarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum içerir. Hidroksiapatit kristalleri Tip 1 kollajen boyunca belli bir düzende yerleşmişlerdir (15). Vücudun en sert ve sağlam dokusu olan kemiğin bu özelliği, hidroksiapatit kristalleri ile kollajen arasındaki ilişkiye bağlıdır.

2.1.2. Kemik Hücreleri ve Kemik Yapımı

Kemik metabolizmasını düzenleyen başlıca kemik hücreleri; osteoblast, osteoklast ve osteoblastlardan gelişen osteosit ve kemik yüzey hücreleridir.

Osteoblastlar: İndiferansiye primitif mezenşimal kökenli adiposit, kondrosit, miyoblast ya da fibroblasta dönüşebilen kök hücrelerden farklılaşırlar. Başta kollajen olmak üzere tüm kemik matriks elemanlarının sentezini, organizasyonunu ve mineralizasyonunu yaparlar. Osteoblastlar tarafından sentezlenen matriks elemanları: Tip 1 kollajen, Alkalen Fosfataz (ALP), OC, kemik sialoproteini, osteopontin, proteoglikanlar, sitokinler ve büyüme faktörleridir. Aynı zamanda çeşitli nötral proteinazları salgılayarak kemik rezorpsiyonunu başlatırlar. Proteazlar yüzeyel osteoid dokuyu ortadan kaldırdıktan sonra, osteoklastlar kemik rezorpsiyonunda görev alırlar. Osteoblastlar kemik metabolizmasında rol alan mediatörler için reseptörlere sahip olduklarından kemik döngüsünde önemli role sahiptirler. Osteoblastlar sitoplazmalarında ALP ve yüzeylerinde parathormon (PTH), parathormon ilişkili peptit (PTHrP), östrojen, androjen, progesteron, glukokortikoid, 1,25 dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3), büyüme hormonu (GH), prostanoidler, prolaktin, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (İGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü 2 (İGF-2), interlökin 1 (IL-1), 3, 4, 8, 11, endotelin ve nitrik oksit (NO) reseptörleri içerirler (16). Lokal ve sistemik faktörlere ait reseptörleri aracılığı ile kendilerine gelen uyarıyı algılayıp, bu uyarıyı diğer hücrelere ileterek; kemiğin yeniden yapılanmasını sağlarlar. Bunun için öncelikle osteoblastlar tarafından Tip 1

prokollagen molekülü sentezlenir. Bu kollagen molekülleri kemiğe özgün pridinolin çapraz bağları ile bağlanarak fibrilleri oluşturan üç zincirli moleküller haline gelir. Osteoblastlar ayrıca yeni oluşan kemiğin miktar ve kalite özelliklerini düzenleyen osteokalsin ve osteonektin olarak adlandırılan bazı proteinleri de matriks içerisine salgılar. Böylece kollagen fibriller düzenli çizgiler halinde sıralanır ve osteoid denilen organik matriksi oluşturur. Osteoid oluşuktan birkaç gün sonra kollagen liflerin yüzeyinde kalsiyum tuzları çökmeye başlar. Böylece haftalar içinde hidroksiapatit kristalleri oluşur. Bu doku içinde kalan osteoblastlar aktivitelerinin azalması ile osteosit haline dönüşürler (14). Olgun osteoblastların bir kısmı (%35), yüzey hücresi veya osteosite dönüşürken, kalanlar da (%65) programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) uğrarlar. Yapılanma döneminin sonuna doğru yassılaşıp inaktif hale gelen osteoblastlardan oluşan kemik yüzey hücreleri; ince, iğ şeklinde çekirdeği olan ve az sayıda organel içeren hücrelerdir. Yeniden yapılanma sırasında aktivasyon döneminin başlatılması, mekanik uyarı ve PTH tedavisi sonrası, hücre proliferasyonu olmaksızın, yapısal değişiklikler geliştirerek osteogenik yanıtın gerçekleştirilmesini sağlarlar.

Osteositler: Osteoblastlardan kaynaklanan osteositler ise matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içinde yerleşim gösterirler. Her lakunada sadece bir osteosit vardır. Bu hücreler ekstraselüler alanlar ve kemik matriks arasındaki iyon değişiminden ve mekanik uyarıların diğer hücrelere iletiminden sorumludur. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları ince silindirik kanalcıklarla sarılmıştır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteositler muhtemelen, kemik remodelingi ihtiyacı olan bölgeye osteoklastların yönelimini sağlayarak kemik matriksin hem yapımı hem de yıkımıyla ilgilidir ve kemik dokusu gerimine yanıt oluşturmada görev alır. Belli bazı durumlarda osteositik osteoliz denilen kemikten hızlı kalsiyum ve fosfor salınım olayına katılırlar. Osteositler osteoblastlarla karşılaştırıldığında, daha yassı, elips şeklinde hücrelerdir. Endoplazmik retikulumları ve golgi kompleksleri dikkati çekecek kadar küçülmüştür. Osteositlerin şekil, hacim ve organizasyonları primer ve sekonder kemikte farklılıklar gösterir. Bu hücreler kemik matriks devamlılığı ile aktif olarak

ilgilidirler. Osteositlerin ölümünü takiben matrikste rezorpsiyon görülmesi tipiktir (17).

Osteoklastlar: Osteoblastlar tarafından otokrin ve parakrin yollar ile uyarılır. Kemik dengesini sağlamak için, osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki iletişimde osteoblast kökenli iki proteinin RANKL ve OPG önemli rolleri vardır. Stromal hücreler ve osteoblastlar makrofaj koloni stimule edici faktör (M-CSF) ile RANKL açığa çıkarırlar. Bunlar monosit/makrofaj hücrelerindeki reseptörleriyle etkileşime girerek, osteoklasta değişimi sağlarlar. Bu işlem OPG ile inhibe edilir (12). Osteoklastlar; çok büyük, çok nükleuslu, ileri derecede dallanma gösteren hareketli ve kemik rezorpsiyonunun çoğundan sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler hemopoetik progenitör hücrelerinden gelişirler. Kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış Howship lakunası adı verilen çukurcularda bulunurlar. Temel görevleri, kemik mineralini çözer ve kemik matriksini yıkarak kemik yıkımını gerçekleştirmektir. Fırçası kenar ve organelsiz sitoplazmik bölge gibi çok önemli işlevselliğe sahip iki yapısal alan içerirler. Fırçası kenar; kemik yüzeyindeki kemik yıkım bölgesi ile osteoklastların etkileşimini sağlayan, pek çok sitoplazmik uzantı içeren kıvrımlı membran yapısıdır. Organelsiz sitoplazmik bölge ise fırçası kenarı çevreleyen ve kontraktıl proteinlerden zengin hücrel bir alandır. Aktive osteoklastlar integrin, osteopontin, kemik sialoprotein, trombospondin, osteonektin ve Tip 1 kollajen aracılığı ile kemik yüzeyine yapışır ve fırçası kenar ile organelsiz sitoplazmik bölgeyi oluşturur. Osteoklastın kemik matriks üzerine tutunmasını takiben, avb3 isimli integrinin bağlanması osteoklast içerisinde hücrel iskeletin tekrar düzenlenmesi sürecini aktive eder ve tutunma; podozom adı verilen dinamik yapılar aracılığı ile oluşur. Bu yapılar, kemik rezorpsiyonu sürecinde osteoklastın kemik üzerinde hareketini sağlarlar. Kemik yıkımı, fırçası kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir ve rezorpsiyonda ilk süreç, hidroksiapatit kristallerinin kollajen bağlantılarının sindirilmesiyle serbest hale gelmesidir. Osteoklastlar fırçası kenardaki hidrojen pompasından (H^+ ATPaz) H^+ (hidrojen iyonu) salgılatıp kemik yıkım bölgesinde asit pH oluşturur. PH'nın 4.5 civarında olması ortamdan hidroksiapatitin uzaklaştırılması ve kemik matriksinin yıkılması için proteolitik enzimlere uygun koşullar sağlar ve salgıladıkları Tartara-rezistan asit fosfataz (TRAP), kollajenaz ve katepsinleri içeren lizozomal enzimler ile kemik matriksini

yıkarken; açığa çıkan hidroksiapatit kristallerini ise hücre içine alır. Osteoklastlar, trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde Howship lakünalarını oluşturur. Kortikal kemik içinde ise tünel şeklinde açtığı Haversian kanallarında bulunur. Osteoklastların yaşam süresi 3-4 haftadır ve bir yıkım siklusunun sonunda apoptoza uğrarlar (17). Osteoklast fonksiyonu hem lokal etkili sitokinler hem de sistemik hormonlar tarafından düzenlenir. Osteoklastlarda kalsitonin, IGF-1, androjenler, insulin, tiroid hormonu, PTH, IL-1 ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir (18).

2.1.3. Kemiğin Yapılanması (Modeling)

Kemik yapılanması intrauterin hayatta başlar ve iskelet maturasyonu tamamlanıncaya kadar devam eder. Anatomik olarak iskelette yassı (kranium, mandibula, ileum) ve uzun kemikler (tibia, femur, humerus) bulunur. Yassı kemiklerin oluşumu, kısa kemiklerin büyümesi ve uzun kemiklerin kalınlaşması 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 II kollajenden ve proteoglikandan zengin ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Kondrositlerin salgıladığı enzimler mineralizasyon için uygun ortamı oluşturur. Mineralize olan kartilaj matriksi, vasküler invazyonu takiben osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. İlk oluşan kalsifiye kartilaj primer spongioza olarak adlandırılır. Bu dokunun üzerinde oluşan kemiğe ise sekonder spongiyoza denir ve süngerimsi kemik yapısındadır (15).

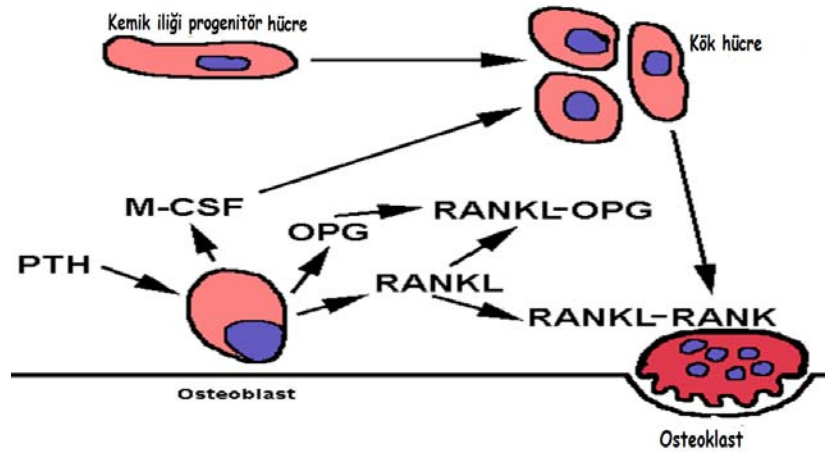
2.1.4. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemik sürekli olarak osteoklastik faaliyet tarafından üretilen rezorpsiyon alanları ile osteoblastlar tarafından kemiğin tekrar yapıldığı yeniden yapılanma (remodelling) sürecini yaşar (16). Remodeling; iskelet maturasyonu tamamlandıktan sonra hem kortikal kemikte hem de trabeküler kemikte eski kemiğin yerini yeni kemiğin alması ile sonuçlanan ve hayat boyunca devam eden bir yıkım ve tamir sürecidir. Remodeling ile kemik, üzerine binen mekanik strese adaptasyon gösterir. Böylece; mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulması sağlanır. Ayrıca mikrofraktürlerin tamiri ve mineral hemostazının devamlılığı için de kemiğin yeniden yapılanması gereklidir (12). Bir

erişkinde yıllık olarak trabeküler kemiğin %20'si kortikal kemiğin %4'ü yenilenir ve remodeling kapasitesi belli bir dönem yaşla beraber artar (14). Yapılanma; çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede gelişir. Sonuçta, iskelet büyür ve şekillenir. Büyüme döneminde, kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Doruk kemik kütesine erişildikten sonra yaygın mekanizma olarak bunu remodeling izler. Erişkin iskelette yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir. Kemikte şekil değişikliğine, büyümeye yol açmaz. Doruk kemik kütesi yaşa bağlı kemik kaybı sonucu oluşacak fraktürlere karşı direnci belirleyen önemli bir faktördür ve genetik, hormonlar, beslenme, gebelik, laktasyon ile egzersiz gibi faktörlerden etkilenir. Özellikle kromozom 11 üzerindeki bir bölgenin yüksek kemik kütesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Doruk kemik kütesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir. Doruk kemik kütesi elde edildikten sonra kemik kaybı başlar ve yaşamın sonuna kadar devam eder (16).

Remodeling periostal, endostal, trabeküler yüzeylerde ve haversian kanallarında gerçekleşir ve kemiksel çoklu hücreli birimler (multicellular unit-MCU) içerisinde bulunan osteoklast ve osteoblastların, aktivasyon ve rezorpsiyon süreçlerini içeren koordineli bir çalışma ile karakterizedir. Kemiğin yeniden yapılanması aktivasyon, rezorpsiyon, reversal, formasyon fazlarından oluşur (18).

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)₂D₃, IL-1, prostaglandin E (PGE) uyarısına cevap olarak yüzeydeki osteoblastlar kontrakte olur ve mineralize matriks açığa çıkar ve aktivasyon süreci başlar. Erişkin iskelette her 10 saniyede bir aktivasyon olmaktadır. Enzimler kemik yüzeyindeki proteinleri sindirerek, TNF ailesi üyelerinden olan, RANKL olarak adlandırılan 317 aminoasitlik bir peptid açığa çıkarırlar. RANKL/RANK etkileşimi sonrası osteoklast serisi hematopoetik hücreler aktive olur, farklılaşır ve böylece rezorpsiyon süreci de başlar. Bununla birlikte apoptozu baskılayarak osteoklastın yaşam süresini de uzatır. Bu etkileşim, kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumunun RANKL üzerinden birliktelik gösterdiğini işaret etmektedir.



Şekil 2.1. OPG-RANKL-RANK ilişkisi.

RANKL etkisi TNF reseptör ailesinden, salgılanabilir dimerik bir glikoprotein olan 120 kDa ağırlığındaki OPG tarafından bloke edilir. OPG, RANKL için tuzak reseptör gibi hareket eder. Temel olarak osteoblast serisi hücreler tarafından üretilen bu protein, kemik iliğindeki diğer hücreler tarafından da üretilebilir. OPG, osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu engelleyerek, ayrıca apoptozunu indükleyerek, kemik rezorpsiyonunu düzenler (Şekil 2.1). OPG kemik matrisinde değildir. Bu nedenle kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisi tamamen geri dönüşümlüdür.

Rezorpsiyon: Aktive olan osteoklastlar temasta buldukları yüzeyden 2-3 kat daha fazla kemik yüzeyini rezorbe ederler. Yaklaşık 2-4 hafta sürer.

Reversal: Kemik rezorpsiyonunun sona ermesi ve formasyonun başlaması arasında geçen süredir ve normal koşullarda 1-2 hafta sürer. Rezorpsiyon kavitesi belli bir derinliğe ulaşıncaya kollajenden fakir, proteoglikan ve glikoproteinden zengin dolgu maddesi (cement çizgisi) depolanır ve böylece daha ileri kemik rezorpsiyonu önlenir.

Formasyon: Osteoblastlar, çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin etkisiyle farklılaşıp osteoid dokusunu sentezlerler. Yeni oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu ile remodeling tamamlanmış olur. Kemik kütlelerinin korunması yıkılan eski kemik ile yapılan yeni kemiğin birbirleriyle dengede olmasıyla mümkündür. Osteoklast aktivitesi yüksek veya rezorpsiyon alanı sayısı artmış ise ve osteoblast fonksiyonu yetersiz, osteoid sentezi azalmış ve rezorpsiyon kavitesi

yeterince doldurulamıyorsa kemik dengesi negatif yönde bozulur ve kemik kütlesinde kayıp ile sonuçlanır (18).

2.1.5. Kemik Formasyonu ve Rezorbsiyonunu Etkileyen Faktörler

Kemik yapımı ve yıkımında etkili olan pek çok hormonal faktör vardır (Tablo 2.2) (12,18).

Tablo 2.2. Kemik remodellingini düzenleyen faktörler.

Hormonlar	Parakrin / Otokrin faktörler
PTH	İnsulin benzeri growth faktor (IGF)
Kalsitonin	Transforming growth faktor β (TGF β)
Büyüme hormonu	Platelet derived growth faktor (PDGF)
İnsülin	Vasküler endotelyal growth faktor (VEGF)
Glukokortikoidler	Sitokinler (IL-1-6-11-17, TNF α)
Seks steroidleri	Koloni stimule eden faktör (M-CSF)
Tiroid hormonları	Prostanoidler (PGE2 vs.)
Kalsitriol (1-25 (OH) ₂ D ₃)	TNF reseptörleri (osteoprotegerin)
	Lökotrienler (Araşidonat 15- lipooksijenaz)
	Nitrik oksit
	Kemik morfojenik protein (BMP)
	RANK, RANKL, OPG sistemi
	Wnt (Wingless) sinyal iletim yolu

Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid hormon, amino terminali sayesinde tip I PTH reseptörüne (PTHrP) bağlanıp onu aktive ederek plazma iyonize kalsiyum seviyesini yeterli düzeyde (1.0-1.3 mmol) tutmak üzere paratiroid bezinden salgılanan bir hormondur (19).

- Kemik döngüsünü hızlandırır.
- Başlıca osteoblastlar tarafından aracılık edilen indirekt bir mekanizma ile kemik yıkımını artırır. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.
- Aralıklı verildiğinde (postmenopozal OP tedavisinde 1-34 PTH fragmanı

olarak) kemik iliği hücrelerini etkileyerek osteoblast prekürsörlerinin fonksiyonel yani matriks sentez eden olgun osteoblastlara dönüşmesini sağladığı gibi, sayılarını ve apoptozu önleyerek trabeküler kemik kütlelerinde artışa neden olur. Sürekli olarak verildiğinde ise kemik rezorpsiyonunu uyarır. PTH'nin formasyonu arttırıcı etki yapmasında düşük dozlarla intermitan yolla yapılan tedaviler, yüksek dozlara göre çok daha etkilidir.

- Kemikten kalsiyum (Ca^{+2}) salınımını, renal kalsiyum geri emilimini ve fosfat atımını arttırır.
- D vitaminin böbreklerde aktif metabolitine (1-25(OH)2D3) dönüşmesini indükleyerek barsaklardan kalsiyum emilimini arttırır (1 alfa hidroksilaz enzimini aktif hale getirerek) (19).

Kalsitriol (Aktif Vitamin D - 1,25 (OH)2D3)

Barsaktan Ca^{+2} ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu olumlu etkiler. Fizyolojik miktarlardaki 1-25(OH)2D3, kemik yapımında gerekli olan kalsiyumun sağlanması için yeterli olmasına rağmen suprafizyolojik düzeyleri, kemik stromal hücrelerinin M-CSF ve RANKL sunumunu arttırarak osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasını uyarmakta ve kemik yıkımını arttırmaktadır (20).

Kalsitonin

Farmakolojik dozlarda, osteoklast aktivitesini ve sonuçta kemik yıkımını baskılar. Ayrıca osteoklast üzerindeki reseptörü yoluyla proteolitik enzimlerin salgılanmasını inhibe eder. Buna rağmen bu etki doz bağımlıdır ve yetişkin iskeletinde fizyolojik rolü çok azdır (20).

Glukokortikoidler

- Fizyolojik olarak, osteoblastik hücrelerin farklılaşmasında rol alır.
- İn vivo fazlalığında (Cushing hastalığı, Glukokortikoid tedavisi gibi); erken dönemde osteoklastogenezi arttırarak kemik yıkımına neden olurken, ileri dönemde osteoblast sayı ve aktivitesini azaltarak yeniden yapılanma hızını ve kemik yapımını azaltır. Sonuç diffüz kemik kaybıdır. Bu kayıp, kortikal kemiğe oranla trabeküler kemikte daha belirgindir.
- GIS den Ca^{+2} emilimini azaltır. Renal Ca^{+2} ve fosfor kaybını arttırır (20).

Büyüme Hormonu ve İnsülin benzeri büyüme faktörü

İskelet gelişmesinde, özellikle büyüme plağı düzeyinde ve enkontral kemik gelişiminde çok önemlidir. Puberte döneminde fazla salgılanan GH ve IGF-1, doruk kemik kütlelerinin kazanılmasında ve devam ettirilmesinde rol almaktadırlar. İnsülin, kemik büyümesinde önemlidir ve insülin eksikliğinde kemik büyümesini uyaran diğer faktörlere cevap bozulmaktadır (21).

Seks Hormonları

Puberte sırasında salgılanan seks hormonları kemik mineral dansitesini (KMY) ve doruk kemik kütlelerini arttırmaktadır. Menopozla birlikte endojen östrojen üretiminin kaybı, osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır.

Östrojenin Kemik ve Ca^{+2} metabolizması üzerine olan etkileri:

- Osteoblast ve osteoklasttaki östrojen reseptörleri aracılığı ile kemik döngüsünü ve sonuçta kemik yıkımını azaltır.
- Osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlayan osteoblastik faktörlerin sentez ve salgılanmasını azaltır.
- Osteoklasta doğrudan etki ederek proteolitik enzimlerin salgısını ve kemik yıkım yeteneklerini azaltır.
- Osteoklast apopitozunu arttırarak sayılarını azaltır.
- PTH'ya renal duyarlılığını azaltarak renal Ca^{+2} atılımını arttırır.
- Aktif vitamin D'ye bağırsak duyarlılığını azaltarak bağırsaktan Ca^{+2} emilimini azaltır.
- Sentezini azaltarak serum aktif vitamin D düzeyini ve serum PTH'yı azaltır.
- Kemikte PTH'ya duyarlılığını arttırır.

Androjenler; ya doğrudan, ya da kas kütlelerini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır (21).

Tiroid Hormonları

Fizyolojik düzeyleri kemiğin sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Farmakolojik dozları (yani hipertiroidi), kemik döngüsünü hızlandırır, kortikal kemik porozitesini artırır, kortikal kemikte ve trabeküler kemik kütlelerinde azalma yapar. Bu etkisi kortikal kemikte daha belirgindir.

- Yeniden yapılanma ünite sayısını ve aktivasyonunu artırır.
- Hem osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik yıkımını artırır, hem de osteoblastik aktiviteyi arttırarak mineralizasyon ve kemik yapımını artırır. Ancak yıkım yapımdan daha fazla arttığı için, her bir yeniden yapılanma ünitesinde kemik dengesi negatiftir. Yeniden yapılanma ünite sayısının da artması (yüksek aktivasyon frekansı) bu negatif dengeyi iyice belirginleştirir.
- Kemik, böbrek ve barsak üzerine etkileri sonucu vücutta Ca^{+2} dengesi negatifleştirir (21).

Diğerleri

Kemik remodelinginin iskelet üzerinde belirli bölgelerdeki mekanik kuvvetlerden etkilenmesi, lokal faktörlerin kemik rezorpsiyon ve formasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Bu faktörler, daha çok OPG/RANKL/RANK sistemi üzerinden etki gösterir. TGF- β , osteoblastik seri hücrelerini ve bundan bağımsız olarak kollajen sentezini uyarmaktadır. IL-1, osteoklastik aktiviteyi arttırarak rezorpsiyonu uyarmaktadır. IL-1'in osteoblastlar üzerinde de etkileri vardır. Sürekli verilmesi halinde kemik formasyonunu inhibe ederken aralıklı verilmesi halinde kemik hücrelerinin osteoblasta farklılaşmasını stimule eder. TNF- α , kemik rezorpsiyonunu ve osteoblastik seri hücrelerinin kollajen sentezini uyarmaktadır. TGF- β , hem osteoklast hem de osteoblast aktivitesi üzerinde etkilidir. Kemiğe yakın yerlerde, osteoblast prekürsörlerini tutarak proliferasyonunu ve rezorpsiyon defektlerini kapatmalarını sağlar. Osteoblastların Tip I kollajen gibi matriks proteinlerini üretmesini stimule eder. Kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri ise çelişkili ve sisteme özgüdür. Kemik formasyonu preosteoblastların proliferasyonu ve olgun ve fonksiyonel osteoblastlara farklılaşmasını içerir. Mezenkimal osteoblastların yapım, farklılaşma ve aynı zamanda inhibisyonunda çeşitli transkripsiyon faktörleri rol oynar. Bunların içinde kemik morfojenik proteini (BMP), *core binding factor* (Cbfa 1)'in, runt-bağımlı transkripsiyon faktörü (Runx2)' nün osteoblast farklılaşmasında önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir. Cbfa 1'de osteoblast farklılaşmasından olduğu kadar, osteoblastın yaşantısını ve fonksiyonunu devam ettirmesinden sorumludur. TGF- β ailesinden olan kemik morfojenik proteinler (BMP-2,4,5,6,7) mezenkimal prekürsör hücrelerin osteoblasta ve kondroblastta dönüşümünü düzenler. Prostaglandinler, tromboksan ve lipoksijenaz

yolu ürünleri RANKL'ı arttırıp OPG'ı azaltarak osteoklast formasyonunu stimule eder. Uzun süre PGE'in etkisinde kalan osteoklast, rezorpsiyonunu arttırır (21).

2.2. Osteoporoz

2.2.1. Tanımı

Osteoporoz (OP) en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Günümüzde OP'nin önemli bir toplum sağlığı problemi olduğu kabul edilmektedir (22). Bunun başlıca nedenleri arasında yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak OP sıklığının giderek artması, kırık insidansının yol açabileceği morbidite, iş gücü kaybı ve tedavi maliyetleri gibi sebeplerle hastalığın ekonomik boyutları olarak sayılabilir. Yakın gelecekte 80 yaş üzeri toplam dünya nüfusunun %40 artacağı, OP'ye bağlı kırık sayısının sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde beş milyonu geçtiği ve yine bu ülkenin verilerine göre kırıkların toplam maliyetinin 6 milyar doları aştığı bildirilmektedir (23). Tüm bu veriler göz önüne alındığında risk altındaki hastaların belirlenmesi, hastalığın erken tanınması, mümkünse önlenmesi, uygun tedavinin belirlenmesi ve dolayısı ile etkin bir yaklaşım sağlanabilmesi için OP'nin doğru tanımlanması son derece önem arz etmektedir (24).

Sözcük anlamı olarak OP “kemiğin deliklenmesi” anlamına gelir ve basit olarak birim hacim başına düşen kemik kütleindeki azalma olarak düşünülebilir. Terim olarak tanımlanmış olmakla birlikte, günlük pratikte hangi hastalara OP denmesi gerektiğinin netleşmesi DEXA ile kemik yoğunluğunun ölçülebilir hale gelmesi ile mümkün olmuştur. OP'nin bugün üzerinde uzlaşmış bulunan tanımlaması “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı” şeklindedir. Bu tanımlama 1990 Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Konferansı'nda belirlenen uluslararası bir konsensus niteliğindedir (24). Böylece OP'nin düşük kemik yoğunluğundan farklı yönleri ortaya konmakta, kırık riski ve kemik kalitesi kavramları gündeme gelmektedir. OP kırık ya da vertebral deformite gibi komplikasyonlar ortaya çıkmadığı dönemde asemptomatiktir. Kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterize bu dönem osteopeni olarak isimlendirilir. Son yıllarda kemik mineral yoğunluğu veya kemik mineral içeriği ölçümlerine dayandırılan tanımlamalar yaygın kullanım kazanmıştır. Bu kavram karmaşasını

önlemek amacıyla 1994'de DSÖ tarafından OP tanımlaması gözden geçirilmiş, takiben 1996 yılında Amsterdam Dünya Osteoporoz Kongresinde postmenopozal kadınlarda osteoporoz DEXA kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılması benimsenmiş, hastanın ölçüm değeri yetişkin kemik kütlelerinin tepe noktası ile karşılaştırılmış ve elde edilen değerlere göre osteoporozun farklı tanımlanması yapılmıştır. Buna göre osteoporoz; 'Kemik mineral yoğunluğunun, menopoz öncesi sağlıklı bir kadındaki (T skoru) ile karşılaştırıldığında 2,5 standart sapmadan (SD) daha düşük olmasıdır.'

Normal: Genç erişkine göre KMY'nin ve kemik mineral içeriğinin 1 SD altında olması

Osteopeni: KMY' nin genç erişkine göre -1 ile -2,5 SD arasında olması

Osteoporoz: KMY' nin genç erişkine göre -2,5 SD'den fazla olması

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

2000 yılındaki Osteoporoz Konsensus Konferansında ise yeni bir tanım getirilmiştir. Bu son tanımlamaya göre OP; 'Kırık riskinin artışına predispozisyon oluşturan kemik gücü kaybı ile karakterize bir kas-iskelet sistemi bozukluğudur.'

Bu tanımlamada bahsedilen kemik gücünü oluşturan iki etken vardır:

-Kemik kantitesi

-Kemik kalitesi

Kemik mineral yoğunluğu ve kemik büyüklüğü kemik kantitesini, kemiğin materyal özellikleri ise kemik kalitesini oluşturur. Kemik kalitesini etkileyen faktörler Tablo 2.3' de gösterilmiştir. Bu parametrelerin değişik oranlarda bileşkesi normal bir kemikte kırılabilirliği tayin eder. Kabaca kemik gücünün %60-80'inden KMY, geri kalanından ise kemik kalitesi sorumludur (25).

Tablo 2.3. Kemik gücünün komponentleri.

KEMİK GÜCÜ	
KEMİK KANTİTESİ	KEMİK KALİTESİ
Mineral dansitesi	Makromimari
Boy	Mikromimari
Kitle	Kemik döngüsü
	Rezorpsiyon
	Formasyon
	Materyal özellikleri
	Mineralizasyon
	Mikrohasar
	Kollajen çapraz bağlantılar

2.2.2. Sınıflandırılması

Osteoporoz, yaşa (juvenil, yetişkin, senil), yayılıma (genel, bölgesel), tutulan kemik dokuya (trabeküler, kortikal), etiyolojiye (primer, sekonder) ve histolojik görünüme göre (hızlı döngülü, yavaş döngülü) olmak üzere çok değişik açılardan sınıflandırılmıştır (26). Etiyolojiye göre yapılan sınıflandırma en yaygın kullanılan sınıflamadır. Etiyolojiye göre primer osteoporoz'da, altta yatan hastalığa neden olabilecek bir hastalık veya olay yoktur. Sekonder osteoporoz'da ise, altta yatan birçok hastalık veya neden olabilir (Tablo 2.4) (27).

Tablo 2.4. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması (27).

1- Primer OP	
İdiyopatik	Juvenil
	Adult
İnvölüsyonel	Tip 1 (Postmenopozal)
	Tip 2 (Senil)
2- Sekonder OP	
Endokrin Hastalıklar	Akromegali, Adrenal yetersizlik, Cushing sendromu, Diyabetes mellitus, Hiperparatiroidizm, Hipertiroidi
Hipogonadal Durumlar	Androjen duyarsızlığı, Anoreksia nervoza/bulimia, Atletik amenore, Hiperprolaktinemi, Panhipopituitarizm, Prematür menopoz, Turner sendromu, Klinefelter sendromu
Gastrointestinal Hastalıklar	Gastrektomi, İnflamatuvar barsak hastalıkları, Malabsorbsiyon, Çölyak hastalığı, Primer biliyer siroz, Kronik obstrüktif sarılık
Hematolojik Hastalıklar	Multipl miyelom, Lösemi ve lenfomalar, Sistemik mastositozis, Orak hücreli anemi, Talasemi, Hemofili
Romatolojik Hastalıklar	Romatoid artrit, Ankilozan spondilit
Genetik Hastalıklar	Ehler Danlos sendromu, Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, Hemokromatozis, Homosistinüri, Hipofosfatazya, Marfan sendromu, Osteogenezis imperfekta
Nutrisyonel Eksiklikler	Kalsiyum, Magnezyum, Vitamin D ve C eksikliği
İlaçlar	Antikoagulanlar (heparin, varfarin), Antikonvülzanlar, Glukokortikoidler, Sitotoksik ilaçlar, Tiroid hormonları, Lityum, Alüminyum içeren antiasitler
Çeşitli Nedenler	Alkolizm, Sigara, Aşırı kahve tüketimi, Kistik fibrozis, Transplantasyon, Parenteral nutrisyon, Konjestif kalp yetmezliği, Son dönem böbrek yetmezliği, Amiloidozis, İmmobilizasyon, Sarkoidoz, İdiyopatik skolyoz, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

2.2.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz multifaktöriyel etyolojili, kronik, progressif ve sık görülen bir metabolik kemik hastalığıdır; azalmış kemik kütlesi, bozulmuş kemik kalitesi ve kırıklara eğilim ile karakterizedir. Tüm ırklarda, tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten

de görülebilmekle birlikte, yaşlı beyaz kadınlarda daha sıktır (28). Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar daha çok kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Osteoporozla ilişkili kırıkların çoğu düşük dereceli travma kırığıdır; el bileği, omurga ve kalça kırıkları ise en sık görülen osteoporotik kırıklardır; ancak, osteoporozlu yaşlılarda başka bölgelerde de yüksek dereceli travmaya bağlı kırıklar görülebilir. Osteoporotik kırıklar ağrı, disabilite ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açarlar ve önlenemedikleri takdirde hastanın özgüvenini, günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kapasitesini olumsuz etkiler, yıkıcı fiziksel, sosyal ve ekonomik sorunlar ortaya çıkar. Özellikle vertebra ve kalça kırıkları morbidite ve mortalitede artmaya yol açarlar (29). Osteoporozun tüm dünyada 200 milyonun üstünde insanı etkilediği, her 3 saniyede bir bir osteoporotik kırığın olduğu ve 50 yaş üzerindeki osteoporotik kadınların %50'sinin, erkeklerin %25'inin kalan yaşamları boyunca osteoporozla ilgili bir kırık yaşayacakları tahmin edilmektedir (30). Osteoporoz sonucu meydana gelecek kırıkların sıklığının önümüzdeki on yılda anlamlı derecede artması beklenmektedir. Johnell ve Kanis'in 2006 yılında yapmış oldukları çalışmaya göre rapor ettiği üzere, 2000 yılında osteoporoz sonucu 9 milyon kırık oluşmuş ve 1994 yılından beri kalça kırığı riski 1.31 milyondan 1.6 milyona çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 50 yaşından büyük ortalama beyaz bir kadının yaşamı boyunca osteoporotik bir kırıkla karşılaşma olasılığı %50 olup, kalça kırığı için bu risk %17'dir. Günümüzde, tüm osteoporotik kırıklar için tahmin edilen yıllık masraf Amerika Birleşik Devletleri için 20 milyar dolar, Avrupa içinse 30 milyar dolar düzeyindedir (31).

Türkiye' de toplumun %65'i 35 yaşın altındadır. Ancak Türkiye de giderek yaşlanan ve gelişmekte olan bir ülkedir, osteoporoz büyük bir sağlık problemidir. Türkiye halen Avrupa'daki düşük kalça kırık oranı olan ülkelere biri olmakla birlikte, FRAKTÜRK çalışmasına göre kalça kırıklarının insidansı 20 yıl önce belgelenen oranlardan çok daha yüksektir. Türkiye Osteoporoz Derneği'nin Türkiye'de 12 farklı bölgede 50 yaş ve üzerindeki 26,424 kişide ve 2 hastane araştırmasında yaptığı FRAKTÜRK çalışmasının sonuçlarına göre; 50 yaş ve üzeri kişilerin yarısında osteopeni, 1/4'ünde osteoporoz saptanmıştır (32). Bu çalışmaya göre Türkiye'de kalça kırık oranı yıllar içinde artmıştır ve kentsel yerleşim bölgelerinde daha sıktır. 2035 yılında Türkiye nüfusunun %23 artarak 92.9 milyona

ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ancak en büyük artış yaşlılarda olacaktır. Türkiye’de osteoporoz ve düşük kemik dansitesi oldukça yaygındır. Türkiye Osteoporoz Derneği’nin verilerine göre 50-64 yaş grubunda osteoporoz prevalansı %17,1 iken, 65 yaş üzeri nüfusta %33,7 dir. Lomber ve/veya kalça KMY sonuçlarına göre değerlendirme yapıldığında, nüfusun %49,6’sında osteopeni, %24,8’inde osteoporoz vardır. Kalça kırık riski yaşla birlikte eksponansiyel şekilde arttığından, erkek ve kadınlarda kalça kırıklarının sayısında büyük artış olacaktır ve erkeklerde 2010’da 6,554 iken, 2035’te 14,860’a, kadınlarda aynı dönemde 17,807’den 49,029’a çıkacaktır. Bu verilere dayanılarak 50 yaş ve üzerindeki erkek ve kadınlarda halen yılda 24,000 civarında olduğu tahmin edilen kalça kırığı sayısının sonraki 25 yılda katlanarak 64,000’e çıkacağı beklenmektedir (33).

2.2.4. Osteoporozda Etyopatogenez

Osteoporoz, kemik gücünün azalması ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozun etyolojisi komplekstir ve patogenezinde birden fazla faktör rol oynamaktadır. Günümüzde osteoporozun; büyüme esnasında optimal kütle ve kuvvetin oluşmasında yetersizlik, mikromimarinin bozulması ve kemik kütlesinin azalması (genetik predispozisyon, sistemik ve lokal hormon düzeyleri, nutrisyonel ve çevresel faktörler) ile aşırı kemik rezorpsiyonu ve yeniden yapılanma sürecinde artmış rezorpsiyona yetersiz yapım yanıtı sonucunda geliştiği görüşü hakimdir.

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir:

1. Doruk kemik kütlesi
2. Kemik yapım-yıkım hızı (turnover)
3. Kemik organik matriksindeki değişiklikler

Daha önce de belirtildiği gibi, osteoporozun temel belirleyicisi kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu arasındaki dengesizlik sonucu kemik kütlesinin azalmasıdır. Kemik yapımını kısıtlayan veya kemik yıkımını arttıran herhangi bir durum yaşamın ilerleyen döneminde osteoporoz olasılığını artırır (34). Osteoporoz gelişimine katkıda bulunan 2 temel etken gonadal işlevlerin yitilmesi ve yaşlanmadır. Yaşamın 4 ve 5. dekadlarından itibaren hem kadın hem erkeklerde yılda % 0.3-0.5 oranında kemik kaybı olur. Menopoz sonrasında kemik kaybı 10 kat artar (35).

Yaşlanmayla birlikte olan kemik kaybının mekanizması menopozdan sonraki erken dönemde gonadal işlevlerin yitilmesi sonucu gelişen kemik kaybı mekanizmasından farklıdır. Her kemik yeniden yapılanma döngüsünde oluşan kemik miktarı yaşla birlikte azalır, bunun nedeni muhtemelen osteoblast desteğinin azalmasıdır. Bu yüzden, postmenopozal kemik kaybının aksine, ki burada aşırı osteoklastik aktivite söz konudur, yaşa bağlı gelişen osteoporozda osteoblast miktarının ihtiyaca oranla göreceli azalması daha ön plandadır. Osteoblast ihtiyacını yeni yapılan çok hücreli üniteler ve yeni kemik oluşum döngüleri belirler (36).

Postmenopozal osteoporoz (PMO) ve yaşlanma (senil) osteoporozu yalnızca altta yatan mekanizma açısından değil, tutulan kemikler açısından da farklılık gösterir. Özellikle, postmenopozal osteoporozda kemik kaybı esas olarak trabeküler kemikte iken (örneğin, vertebralar), senil osteoporozda esas olarak kortikal kemikte (örneğin, uzun kemikler) olur (Tablo 2.5) (36).

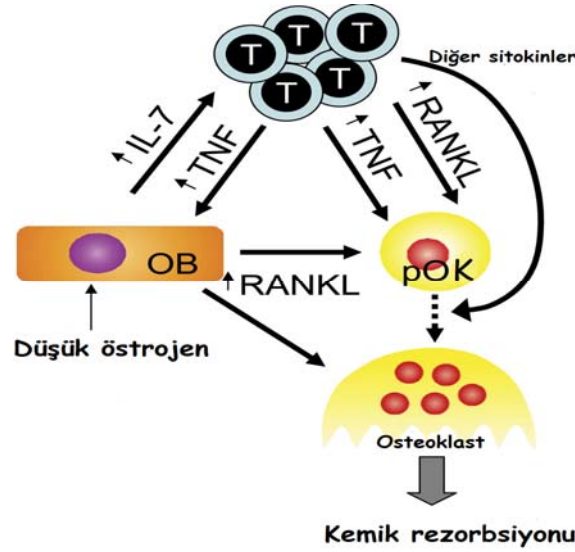
Tablo 2.5. Tip I ve Tip II Osteoporozun Karşılaştırılması.

	Tip I (Postmenopozal) OP	Tip II (Senil) OP
Yaş	51-75	> 75
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus
Muhtemel neden	Östrojen azalması	Yaşlanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Vitamin D metabolizması	İkincil azalmış	Birincil azalmış

Östrojenin Merkezi Rolü (Postmenopozal Osteoporozun Patogenezi)

Kemik kaybı menopozdan sonra kadınlarda en hızlıdır. Bunun primer nedeni östrojen eksikliğidir.

Menopoz veya ooferektomiden sonra kemik döngü hızında artma ortaya çıkar. Ancak yapım hızı buna yetişemediğinden negatif remodeling ile kemik kaybı ortaya çıkar ve trabeküler yapıda incelmeye ve perforasyonlara neden olabilir (37). Bu da östrojenin hem antikatabolik hem anabolik olduğunu düşündürmektedir (38). Kemik başlangıçta hızlı kaybı ve birçok alanda başlayan yıkımı sonucu KMY’de azalma meydana gelir. Remodeling hızının artması sonucu eski çok daha fazla mineralize kemiğin yerini daha az mineralize olmuş yeni kemik alır, bu da KMY’nin hızla düşmesine neden olur. Östrojen eksikliğinde osteoblast yaşam süresi kısalmış, dolayısıyla yapılan kemik miktarı azalır. Buna karşılık aktive olan osteoklastlar kemikte daha derin ve geniş yıkım çukurcukları yapar. Birçok çalışmada östrojenin kemik dengesinin düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (37). Östrojen, 2 reseptör aracılığıyla etkisini göstermektedir: östrojen reseptör alfa (ER α) ve östrojen reseptör beta (ER β). ER α östrojenin kemik dokusundaki etkilerinin gerçekleşmesindeki asıl aracı gibi görünmektedir (38). Östrojen osteoblastik sıra hücreleri üzerinde etkili olabilirken, kemik üzerindeki etkileri aynı zamanda hematopoietik sıra hücreleri, örneğin osteoklast öncülleri, olgun osteoklastlar ve lenfositler üzerindeki etkilerine de bağlı olabilir. Postmenopozal kadında (östrojen eksikliğinde) mononükleer hücreler, özellikle de T lenfositler fazla miktarda sitokin, IL-1, TNF- α sentez ederler. TNF- α , RANKL’in stromal yapımını artırır, öncül hücrelerin diferansiyasyonunu uyarır. IL-1’in de benzer etkisi olduğu gösterilmiştir. Kemik biyolojisinde önemli olan bir diğer sitokin ise IL-7’dir. IL-7 reseptörü eksik olan hayvanlarda kemik kütlelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. IL-1 ve TNF- α ’nın postmenopozal kadınlarda IL-7 sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. IL-7, T hücrelerde RANKL ve M-CSF ekspresyonunu artırır, bu da osteoklast yapımı ve aktivitesinin artmasına neden olur. IL-7 osteoblastlar üzerinde de etkili olabilir (Şekil 2.2). Osteoblast transkripsiyon faktör Cbfa1 kodlayan genin aktivasyonu son yıllarda osteoblast fonksiyonunun en iyi belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. IL-7 kullanımı ile osteokalsin düzeylerinin azaldığı, Cbfa1 kodlayan gen ekspresyonunun düştüğü gösterilmiştir (39). Östrojenin osteoklast apoptozunu artırıcı direkt etkisi ise artmış TGF- β üretimine atfedilmektedir (40).



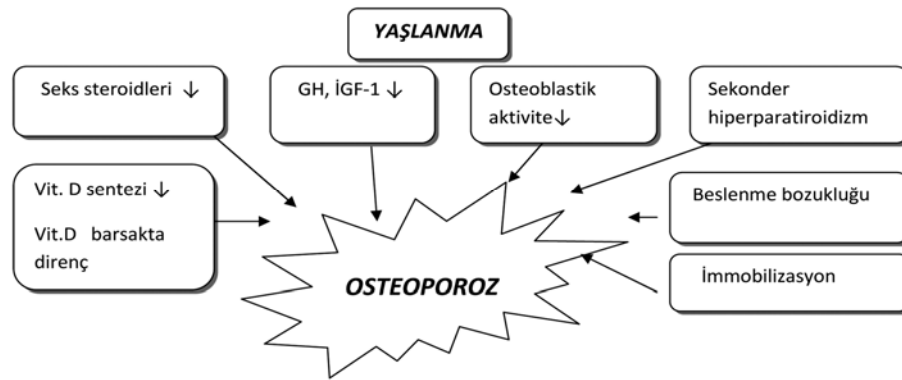
Şekil 2.2. Östrojen eksikliğinin kemik üzerine etkisi (39).

Erkeklerde ise doruk kemik kütlelerinin kazanılmasında önemli olabilir. Diğer taraftan yaşlı erkek osteoporozu, düşük androjen seviyelerinden daha çok düşük östrojen seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Menopozda kemik yıkımının artması sonucunda, kemikler PTH'nın rezorpsiyonu uyarıcı etkilerine daha duyarlı hale gelir. Rezorpsiyona bağlı artan kan kalsiyumuna ikincil olarak parathormon baskılanarak idrarla kalsiyum atılımı artarken, 1.25(OH)₂D₃ sentezi ise azalır. Buna bağlı olarak kalsiyum emilimi azalacağından kalsiyum dengesi de bozulur. Menopoz döneminde kemik yıkımı %85, kemik yapımı %45 oranında artmakta ve bunun sonucunda trabeküler kemikte net bir kayıp oluşmaktadır. Buna karşılık kortikal kemikte yaşa bağlı sürekli bir kayıp vardır ve bu kayıp menopozla artış göstermektedir (41). Postmenopozal osteoporoz nedenleri multifaktöriyeldir. Bunlar; yaş, kalıtım, östrojen yetersizliği, diyet ile alınan Ca⁺² miktarı, egzersiz, sigara içimidir. Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde, ancak %20 kadında osteoporoz gelişir. Bu nedenle, osteoporozu, bireysel yatkınlığı ortaya çıkaran, östrojen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların varlığı gereklidir (42).

Yaş (Senil Osteoporozun Patogenezi)

75 yaş ve üzerinde hem kadın hem de erkekte KMY’de azalma gözlenir. Kadın erkek oranı 2/1’dir. İleri yaşlarda endokortikal ve intrakortikal kemiğin yeniden yapılanması artar. Bu yaşlarda primer kayıp kortikal kemikte olup kortikal porların miktarı ve genişliği artar. Postmenopozal osteoporozda baskın bozukluk, rezorpsiyonun sitokinler nedeniyle artmasıdır. Halbuki yaşlılıkla birlikte kemik dokuda osteoblast fonksiyonunda ciddi bozukluklar ortaya çıkar, osteoblastlarda hücrel bir yaşlanma olur. Senil osteoporoz’da osteoblast fonksiyonunun bozulması sonucu kemik remodelinginde kemik yapımı yavaşlar, rezorbe olan kısım yapılamaz ve kemik kütle kaybı olur. Osteoblast fonksiyon bozukluğu sonucu kollajen liflerin düzenlenmesi de değişir. Kollajen liflerin yerleşimi kemik dayanıklılığını arttıracak bir şekilde düzenlenirken yaşlanan kişilerde düzenli yerleşimde bozukluklar dikkati çekmiştir. Osteoblast yetersizliğinde ve fonksiyon bozukluğunda büyüme hormonunun, büyüme faktörlerinin eksikliği söz konusu olabilir. Yaşlanan iskelette tamir fonksiyonunun yetersizliği mikro kırıkların ortaya çıkmasına bu da kemik doku dayanıklılığının azalmasına neden olur. Senil osteoporoz’un ortaya çıkışında kalsiyum dengesindeki değişiklikler de önemli rol oynar (Şekil 2.3) (39).

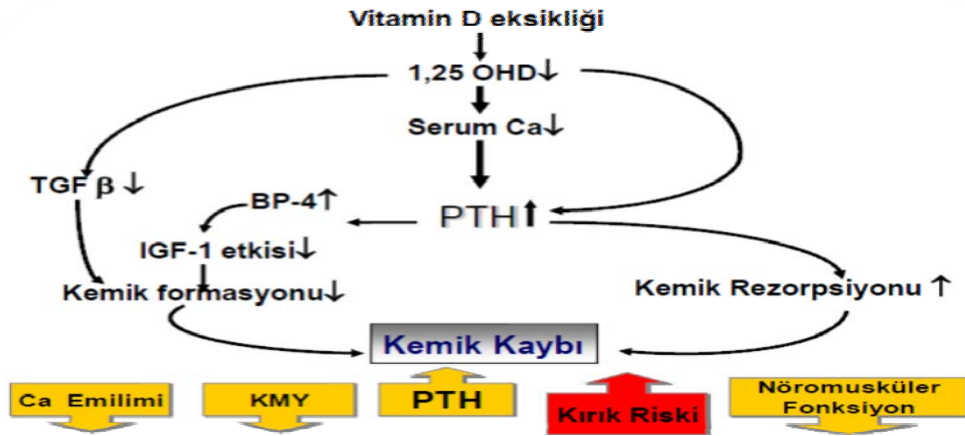


Şekil 2.3. Yaşlanmanın osteoporoz etyolojisindeki rolü.

Kalsiyum, D Vitamini, Paratiroid Hormon

Yaşlanma ile kalsiyum alımında önemli bir değişiklik olmasa da kalsiyum emiliminde azalma olmaktadır. Yaşlılarda böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesinin azaldığı, derinin daha fazla vitamin D yapamaması nedeniyle vitamin D seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Vitamin D metabolizmasındaki bu değişikliklerin yanısıra

intestinal hücrelerde vitamin D etkisine bağırsakta direnç gelişerek kalsiyum emilimi için gerekli yüzey azalabilir. Bütün bunların net sonucu absorbe edilen kalsiyum düzeyinin düşmesidir. Düşen kalsiyum seviyelerini düzenlemek amacıyla artan PTH (sekonder hiperparatiroidizm) kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına neden olur (Şekil 2.4) (39).



Şekil 2.4. D vitamini ve PTH'nın rolü.

Vitamin D, gerek kalsiyum dengesindeki rolü gerekse osteoblastlar üzerindeki direkt etkisi ile kemik sağlığı açısından önemlidir. D vitamini eksikliği ayrıca kas güçsüzlüğü, denge bozukluğu, düşme riskinde artış ile osteoporotik kırık oluşumu için riski daha fazla arttırmaktadır. Bu nedenle, kalsiyum ve D vitamini takviyesi osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde önemli bir rol oynar (43). VDR (Vitamin D Reseptör) gen polimorfizmi toplumlar arasındaki farklı KMY değerleri ve kalsitriol tedavisine verilen yanıtta farklılıklarla ilgili bulunmuştur. VDR'nin 4 farklı genotipi tanımlanmıştır. VDR polimorfizmi yaygın olarak çalışılmıştır, fakat çalışmaların sonuçları polimorfizmin etkisinin çevreyle etkileşimine, özellikle de kalsiyuma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (44). Sekonder hiperparatiroidizm, kısmi vitamin D eksikliği olduğunda da -yani 25- hidroksi vitamin D düzeyi 30 ng/mL'nin altına düştüğünde- görülebilir, bu da vitamin D düzeyi bu seviyelerde iken hatta biraz daha yüksek iken destek tedavisi verilebileceğini düşündürür (45). Artmış PTH düzeyleri, zaten kırılabilir olan yaşlılarda kemik kitlesinden ve vitamin D düzeyinden bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkilidir. Kesin mekanizmalar

henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte, bunun artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (46).

Doruk Kemik Kütlesi

Doruk kemik kütlesi (DKK), genellikle normal büyümenin sonucunda elde edilen ve kemik kaybı başlamadan önce, sahip olunan en yüksek kemik kütlesi olarak tanımlanır. DKK büyüme ve gelişme sırasında artarak erken erişkinlik dönemi boyunca konsolidasyonunu tamamlar ve yaşam boyu osteoporoz ve kırık riskinin en önemli belirleyicisidir (47). Aksiyel ve apendiküler iskelette ya da trabeküler ve kortikal kemikte farklılık göstermekle birlikte, en erken 17-18 yaş ve en geç 35 yaşa kadar DKK'ne ulaşılmaktadır. Üçüncü dekadın sonrasında kemik kütlesinde azalma başlamaktadır. DKK'in 1 standart deviasyon artması fraktür riskini %50 azalttığı kabul edilmektedir. Osteoporozda kırık riskini önlemenin en önemli faktörü ulaşılabilen en yüksek doruk kemik kütlesine ulaşmaktır (48). DKK' yı etkileyen faktörler (47,49) :

-Genetik Faktörler (Düşük dansiteli lipoprotein reseptör ilişkili protein 5 (LRP5))

-Beslenme (Vitamin D, Kalsiyum, Protein)

-Hormonal Faktörler (Seks hormonları, IGF-1)

-Mekanik faktörler (Fiziksel aktivite, Vücut ağırlığı)

Genetik Faktörler

Osteoporoz gelişiminde genetik büyük ölçüde belirleyicidir. Hormonlar ve sitokinler, farklı reseptörler gibi birçok kalıtsal faktör tarafından kontrol edilen kompleks düzenleyici mekanizmalar söz konusudur. Birçok gen polimorfizmi osteoporoz ile ilişkilendirilmekle birlikte, KMY üzerine etkileri tam olarak ortaya konmuş değildir. Bazı genlerin kemik kütlesinin regülasyonuna etkileri ve osteoporoz patogenezindeki yeri daha çok çalışılmıştır: östrojen reseptörleri (ER α ve ER β) ve vitamin D reseptörü (VDR), Kollajen tip 1 α , TGF- β , IGF-1, apolipoprotein-E, IL-6, BMP, PTH. Son zamanlarda, yüksek kemik kütlesi geni olarak adlandırılan LRP-5 gen mutasyonu tanımlanmıştır (50).

Diğer Faktörler

RANK, RANKL, OPG sistemi

Wnt sinyal yolağı,

Lokal ve sistemik büyüme faktörleri (TGF- β , IGF, BMP 2)

Sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α), PGE2, NO

Lökotrienler (15-lipooksijenaz) (50).

2.2.5. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporozun önemi kırıklardan kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla osteoporozdaki hedef, kırık riskinin değerlendirilmesi ve bu kırıkların önlenmesi olmalıdır. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin erken tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler belirlenebilir ve değiştirilebilen majör ve minör risk faktörleri modifiye edilerek hastalığın artışı durdurulup kırık oluşumu önlenabilir ve sağlık bakım giderleri azaltılabilir. Osteoporozla ilgili risk faktörleri:

Yapısal Ve Genetik Faktörler: Yaşlılık, düşük kemik kütlesi, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı ve narin yapı, ailede osteoporoz ve fraktür hikayesi olması, beyaz ırk, sarışın solgun derili olma, nulliparite, erken menopoz, geç menarş,

Yaşam Biçimi Ve/Veya Beslenme: İnaktif ve sedanter yaşam, düşük kalsiyum ve D vitamini alımı, alkol kullanımı, sigara, hormonal faktörler, laktoz intoleransı, aşırı egzersize bağlı amenore, fazla kahve tüketimi, güneş ışığına az mağruz kalma

İlaç Kullanımı Ve Bazı Hastalıklar: Glikokortikoid kullanımı, heparin, antikonvülsanlar, metotreksat kullanımı, tirotoksikoz, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus, malign hastalıklar, romatizmal hastalıklar, KOAH, postgastrektomi, inflamatuvar barsak hastalıkları, organ transplantasyonları, renal yetmezlik

Düşme İçin Risk Faktörleri: Denge ve normal yürümenin bozulması, kas zayıflığı, kognitif bozukluklar, sedatif kullanımı

İmmobilizasyon: Herhangi bir nedene bağlı inaktivite

Kanada Osteoporoz Derneği'nin 2002 yılında yayınladığı osteoporoz risk faktörleri ise Tablo 2.6' da gösterilmiştir (51).

Tablo 2.6. Kanada tanı ve tedavi rehberine göre risk faktörleri (51).

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri
Yaş >65	Romatoid artrit
Vertebral kompresyon kırığı	Geçirilmiş hipertiroidizm öyküsü
40 yaş sonrası frajilite kırığı	Kronik antikonvülzan tedavi
Osteoporotik kırığa ait aile anamnezi	Diyetle düşük kalsiyum alımı
Sistemik glukokortikoid kullanımı (3 aydan uzun süreli)	25 yaşındaki vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi
Malabsorbsiyon sendromu	Aşırı kafein alımı
Primer hiperparatiroidizm	Aşırı alkol alımı
Düşme eğilimi	Sigara içimi
Radyografide osteopeni görünümü	Ağırlık <57 kilogram
Hipogonadizm	Kronik heparin tedavisi
Erken menopoz (45 yaş öncesi)	

Kanada osteoporoz derneğinin ortaya koyduğu kılavuzlara göre 1 majör veya 2 minör faktörün bulunması, kemik mineral yoğunluğu istemi için yeterli görülmüştür. Bu kılavuzda osteoporoz risk faktörlerinin mevcudiyeti açısından 50 yaş üstü bütün postmenopozal kadınların ve erkeklerin değerlendirilmesi tavsiye edilmekte ve “50 yaş üstü 1 majör risk faktörünün bulunduğu postmenopozal kadın veya erkeğe mutlaka kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır” denmektedir. Ayrıca 65 yaş sonrası risk faktörlerini araştırmaya gerek kalmaksızın tüm hastalara kemik mineral yoğunluğu yapılması gerektiği ifade edilmektedir (52).

Konsensus raporlarında risk faktörleri değerlendirildiğinde klinik pratikte majör risk faktörleri arasında önemli olanlar ön plana çıkarılıp kırık için 4 anahtar risk faktörü belirlenmiştir:

- Düşük kemik mineral yoğunluğu ölçümü
- 40 yaş sonrası önceden oluşmuş frajilite kırığı
- Osteoporotik kırığa ait aile hikayesi
- Yaşın 65 yaşın üstünde olması

2.2.6. Klinik

Osteoporozun ana klinik bulgusu kırıktır. Kırıklar bir sonraki kırıkların belirleyicisidir. Geçirilmiş majör kırığı olanlarda ikinci kırık geçirme riski %86'dır. Vertebral kırığı olanlarda kalça kırığı riski 2,3 distal kol kırığı riski 1,4 kat artmıştır (53). Osteoporotik kırıklar tipik olarak trabeküler kemiğin baskın olduğu ön kol vertebra ve kalça bölgelerinde görülür. Bunun yanı sıra diğer alanlarda da osteoporozla bağlı kırık izlenebilir. Vertebral kırıklar asemptomatik olabilir, farkına varılmayabilir veya bel ağrısı olarak göz ardı edilebilir. Multipl vertebra kırıkları postür değişikliği, boy kısalığı, mobilite kısıtlaması oluşabilir. Vertebra kırıkları boy kısalması şeklinde bulgu verirler. Üç cm den fazla boy kısalması vertebral osteoporozun klinik bulgularından biri olarak kabul edilir. Multipl vertebral torasik kırıklar restriktif akciğer hastalığı, lomber vertebra kırıkları ise konstipasyon, abdominal ağrı, erken doyumluk yapabilir. Mortalitesi en yüksek olanlar kalça kırıklarıdır ve kalça kırıklarının mortalitesi ilk 1 yıl içinde erkeklerde %30, kadınlarda %17'dir. Kemik ağrısı osteoporozda sık rastlanan bir bulgu değildir, varlığında osteomalaziye düşündürmelidir (54).

FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool)

Klinik risk faktörlerinin varlığı kemik mineral dansitesinden bağımsız olarak kırık ile ilişkilidir. Osteoporoz kliniği ve/veya riski taşıyan kişilerde kırık riskinin hesaplanması, yüksek riskli kişilerin kemik yoğunluğu ölçümü ile osteoporoz açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir. DSÖ tarafından geliştirilmiş olan FRAX^R yazılımı hastalardaki klinik risk faktörlerini içeren soruları ve femur boynu KMY ölçümünün birleştirildiği bireysel hasta modelini temel almaktadır. FRAX risk değerlendirmesi şu parametreleri içermektedir: yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, mevcut sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit öyküsü, sekonder osteoporoz ile ilişkilihastalık, alkol tüketimi, öyküsü varsa femur boynu KMY değeri (g/cm²). Böylelikle etnik ve demografik verilere göre bazı ülke normları belirlenerek 10 yıllık vertebra ve kalça kırığı riski kolaylıkla hesaplanabilir. Türkiye'ye ait veriler de sistem içinde yer almakta, anket soruları Türkçe olarak bulunmaktadır (55).

2.2.7. Osteoporozun Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanınması için yaklaşımında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte biyokimyasal incelemeler, görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi önemlidir. Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Osteoporozun araştırılmasında önerilen rutin prosedür öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri, lomber ve torasik omurganın konvansiyonel radyografisi ve DEXA kullanarak kalça veya lomber omurganın kemik mineral yoğunluğunun ölçümüdür. OP'da kullanılan tanınma yöntemlerinin amacı, OP'u taklit eden hastalıkları dışlamak, OP'un nedenlerini ve katkıda bulunan faktörleri aydınlatmak, hastalığın şiddetini değerlendirmek, prognozunu ve daha sonraki kırık riskini belirlemek, en uygun tedaviyi seçmek ve tedavinin sonraki monitorizasyonu için bazal ölçümleri sağlamaktır (56).

Biyokimyasal Belirleyiciler

Kan ve idrarda ölçülen bazı metabolik ürünler ve yapım ürünleri, kemiğin metabolizması hakkında fikir verebilir. Bunlar genellikle osteoporoz tanısında indirekt yöntemlerdir ve hastalıktan bağımsız olarak tüm iskelet metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtır. Osteoporoz tanısı klinik değerlendirme, risk faktörlerinin tayini ve radyolojik ve dansitometrik ölçümlerle konurken; tedavinin takibi en iyi ve en hızlı biyokimyasal markırlarla yapılır. Çünkü osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilen DEXA'nın osteoporoz tanısındaki başarısı tedavinin takibinde azalmaktadır. Tedaviyi takipte DEXA ve benzeri yöntemler yeterince hassas değildir, en erken 6 ay-1 yılda yapılacak ölçümlerle tedavideki değişimler saptanırken, biyokimyasal parametrelerle bu süre 4 haftaya düşmektedir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre; yıkım markırları ile birlikte kemik yoğunluğu ölçüm yöntemlerinin kombinasyonu osteoporozda en değerli prediktif değer olarak kabul edilmektedir (56).

Kemik yapımını belirleyen 4 gösterge vardır ve genellikle düzeyleri serumda ölçülmektedir. Tip I kollajen karboksi-terminal propeptid (PICP) ve Tip I kollajen amino-terminal propeptid (PINP), tip 1 kollajen sentezinin yan ürünleridir. Tip I kollajen kemik dışı dokularda da bulunduğu için PINP ve PICP yalnızca kemiğe özgü değildir (56). Osteokalsin, kemik matriks proteini olup, kemik spesifik alkalen

fosfataz ile birlikte osteoblastlardan sentezlenir. Bu yan ürünlerin serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi göstermekte, böylelikle kemik yapımının belirlenmesini sağlamaktadır. Yapım markırları, yıkım markırlarına göre diurnal varvasyonlardan daha az etkilenirler. Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci yıkımdan sonra gerçekleştiğinden yapım göstergeleri ancak 12–16 hafta sonra artış göstermektedir.

Kemik yıkımını belirleyen 6 gösterge kullanılmaktadır. Hidroksiprolin/Hidroksilizin, piridinolin ve deokspiridinolin kollajen yıkım ürünleridir. Karboksi-terminal ve amino-terminal telopeptidler, tip I kollajenin çapraz bağlı telopeptidleri, tartarata dirençli asid fosfataz osteoklastlara özgü bir enzimdir. Kemik sialoproteini ise kemik matriksinin non kollajen proteindir. Hidroksiprolin düzeyi idrarda, tartarata dirençli asid fosfataz ise serumda ölçülebilirken diğer göstergeler hem serumda hem de idrarda ölçülebilmektedir (57). Tablo 2.7’ de kemik yapım ve yıkım belirteçleri özetlenmiştir:

Tablo 2.7. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri (57).

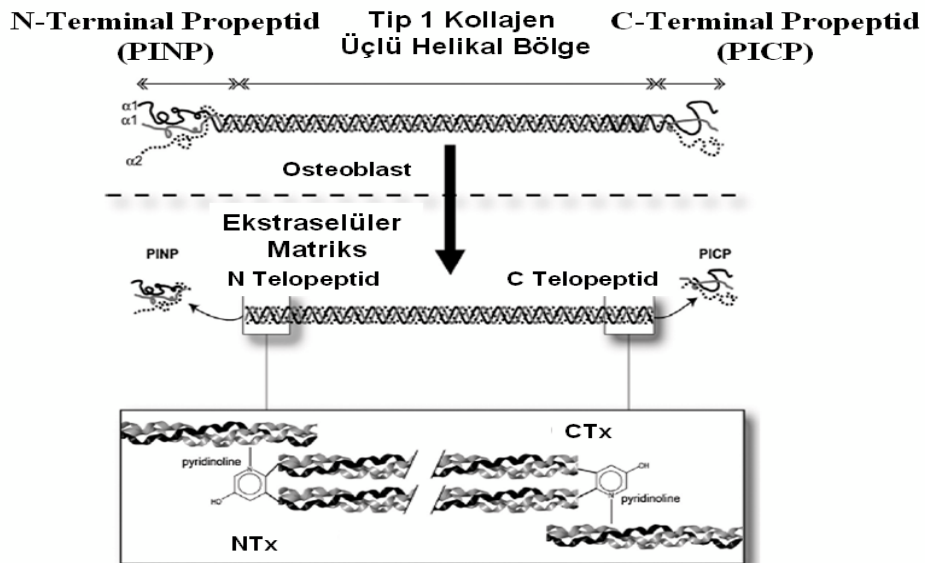
İsim	Kısaltma	Kaynak
<u>Kemik Yapımı Göstergeleri</u>		
Kemik spesifik Alkalen Fosfataz	BSAP	Osteoblast
Osteokalsin	OC	Osteoblast
Tip I kollajen amino-terminal propeptidi	PINP	Kollajen
Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi	PICP	Kollajen
<u>Kemik Yıkımı Göstergeleri</u>		
Tip I kollajen N-telopeptid çapraz bağlan	NTx	Kollajen
Tip I kollajen C-telopeptid çapraz bağlan	CTX	Kollajen
Tartarata dirençli asid fosfataz	TRAP	Osteoklast
Hidroksiprolin ve Hidroksilizin	Hyp, Hyl	Kollajen
Serbest ve total Piridinolin	Pyr	Kollajen
Serbest ve total Deokspiridinolin	DPD	Kollajen

Tip 1 Kollajen Meabolizması

Kemik tip 1 kollajen hidroksiprolin ve hidroksilizin içeren prokollajenden oluşur. Osteoblastlar tarafından sentezlenen prokollajenlerin amino ve karboksiterminal uçları ekstrasellüler endoproteinazlar tarafından uzaklaştırılır ve

bunlar aminoterminal prokollajen propeptid (PINP) ve karboksiterminal prokollajen propeptidi (PICP) olarak isimlendirilir; dolayısıyla bu propeptidler osteoblastik aktivitenin yani kemik yapımının bir göstergesidirler (Şekil 2.5) (56).

Ayrıca tip 1 kollajen içerisindeki hidroksilzil rezidüleri piridinyum çapraz bağlarını (piridinolin ve deokspiridinolin) oluşturur. Tip 1 kollajenden üç tanesi piridinyum çapraz bağları ile birleşerek sağlamlık kazanır. N-telopeptid içindeki piridinyum çapraz bağları kemikteki α -1 ve α -2 tip 1 kollajen polipeptidlerini birbirine bağlarken, C-telopeptid içindeki piridinyum çapraz bağları diğer dokulardaki α -1 ve α -1 tip 1 kollajen polipeptidlerini birbirine bağlar. Bu nedenle N-telopeptidler kemiğe daha spesifiktir. Günlük pratikte biyokimyasal markırların kullanımı çok olmasa da; IOF Çalışma Grubu, çalışmalarda en azından kemik yapım markırlarından PINP'nin ve kemik yıkım markırlarından CTX'in (Tip 1 kollajen C-telopeptit çapraz bağları) kullanılmasını önermektedir (56).



Şekil 2.5. Prokollajenin yapısı.

Kemik Dokusunun Biyokimyasal Belirteçlerinin Kullanım Amaçları

- Osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesi
- Hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanması
- Bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak
- Diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
- Tedavi seçimine yardımcı olmak
- Tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek

Kemik Yapım Belirteçleri

1) Alkalen Fosfataz (ALP): Karaciğer, plasenta, kemik, bağırsak, dalak ve böbrekten salınan hücre membranına bağlı tetramerik bir enzimdir. Kemiğe spesifik alkalen fosfataz ise, osteoblast hücre membranının dış yüzeyine bağlanmış bir ektoenzimdir. Bu enzim kemiğin yeniden yapılanmasında osteoblastların üstlendiği mineralizasyon sürecinde yüksek fosfat konsantrasyonu sağlamak amacıyla osteoblast yüzeyinde fosfat esterlerinin hidrolizini katalize eder. Bu nedenle osteoid yapımında ve mineralizasyonunda önemli bir role sahiptir. Salındığı çeşitli dokulardan köken alan birkaç dimerik izoform içermektedir. Total ALP'nin fizyolojik izoformları, 1. kromozomda üçü dokuya spesifik (barsak, plasenta, germ hücre) ve biri dokuya spesifik olmayan (kemik, karaciğer, böbrek izoformları) toplam 4 lokusta kodlanmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde total ALP' nin %95'i karaciğer ve kemik dokudan kaynaklanmaktadır. Kemik ve karaciğer kökenli izoformların oranı da yaklaşık olarak eşittir. ALP'nin dolaşımdaki 2 izoformunun ayrılmasında ısı denatürasyonu, elektroforez, presipitasyon, selektif inhibisyon ve immünoassay yöntemleri kullanılmaktadır. İmmünassay yöntemi basit ve hızlı ölçüm sağlayan bir yöntem olmasına karşın, kemik ve karaciğer izoformu arasında %15-20 oranında çapraz reaktivite göstermesi diğer metotlarla benzer niteliktedir. Hem total hem de kemiğe spesifik ALP; serumda oldukça stabil, renal fonksiyonlardan bağımsız ve diurnal ritm değişikliklerinin çok az olması yönünden avantajlıdır (58).

2) Osteokalsin: Osteokalsin, osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositlerden sentezlenen, hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinin en önemli nonkollajen proteini olup sentezi K vitaminine bağımlıdır. 49 aminoasitten

oluşan proteinin kalsiyum bağlama özelliğini üç tane gamma-karboksiglutamik asid (Gla) kalıntısı sağlar. Osteokalsin sentezi 1,25-OH Vitamin D3 ile uyarılır. Osteokalsinin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif feedback mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında ve mineralizasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Yeni sentezlenmiş osteokalsinin büyük bölümü hücre dışı matriks içinde yer almaktadır, ancak kemik yapım belirteci olmasını sağlayan küçük bir kısmı kan dolaşımına salınır ve immün yöntemlerle saptanabilir. Osteokalsin spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir; ancak tip 1 kollajen ve kALP ile karşılaştırıldığında osteoblastik aktivitenin geç bir göstergesidir. Peptidin hızlı yıkılması ve yıkılmış fragmanların ölçümü zorlaştırması tanı değerini azaltır. Osteokalsin yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapımı gösteren değerli bir biyokimyasal parametredir (59). Osteokalsin kemik matriksi içine yerleştiğinden, çalışmalarda osteokalsin parçalarının kemik yıkımı sırasında da artabileceği gösterilmiştir. Bu özellikle yüksek kemik döngüsünde bazı küçük N-terminalleri için geçerlidir. Bu parçalar glomerüler filtrasyona dirençlidir ve idrarda birikmektedir. Osteoporotik postmenopozal kadınlarda idrar osteokalsin düzeylerinde artış bulunmuş ve bir aylık bisfosfonat tedavisi sonrasında bu değerlerde azalma saptanmıştır. Son çalışmalarda idrar osteokalsin düzeylerinin omurga ve kalça kırığı ile ilişkisi olduğu görülmüş, aynı ilişki total serum osteokalsin düzeyi ile saptanmamıştır.

Osteokalsin serumda stabil değildir, hızla immün reaktivitesini kaybeder ve 1 saatten fazla oda sıcaklığında saklanamaz (60). Diğer kemik belirteçleri gibi osteokalsinin de sirkadiyen bir ritmi (max düzeyi sabah 04:00) vardır. Örnek alımının zamanlaması bu nedenle önemlidir. Kan dolaşımındaki miktarları gıdalardan belirgin olarak etkilenmez, hastaların örnek alımından önce aç kalmalarına gerek yoktur; ancak düzeyler donma-çözünme ve hemoliz durumlarında azalır (61). Ölçülen total serum osteokalsin düzeylerinin 1/3'ü intakt osteokalsini yansıtır. Son yıllarda osteokalsinin farklı immünoreaktif formlarının belirlenmesi ile 49 amino asitli intakt

molekülün insan plazmasındaki total osteokalsin immünoreaktivitesinin üçte birini oluşturduğu gösterilmiştir. Küçük fragmanlar ve büyük N-terminal mid molekül fragman (N-mid fragman) da kalan üçte iki aktiviteden sorumludur. Bu nedenle

osteokalsinin en büyük yıkım ürünü olan 1-43 (N-terminal) parçası ölçülmektedir. Dolaşımdaki osteokalsinin 1/3'ünü yansıtan bu parça intakt molekülün proteolitik yıkımı sonrasında oluşur ve bir kısmının da aktif osteoblastlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. N-terminal parçasının fonksiyonu çok az bilinmesine karşı, bunun ölçümü ile değerlendirme öncesi instabiliteden kaynaklanan problemler çözülmüştür. Osteokalsin renal yol ile atıldığından, düzeyi renal fonksiyonlardan etkilenmektedir (25).

Çeşitli testlerle ölçülebilen osteokalsin seviyeleri genellikle %10'dan daha az bir sayısal değişiklik göstermektedir. Bu testler standartize olmadığından ve farklı osteokalsin moleküllerinde uygulandığından (intakt molekül, fragmanlar, N-MID parçaları vb.) farklı testlerle ölçülen osteokalsin seviyeleri farklı bulunabilir. Klinik olarak hangi molekül parçasının çalışılması gerektiğine dair fikir birliği yoktur. Sadece intakt osteokalsin in vitro yıkımdan etkilendiği için daha stabil, hassas ve tekrarlanabilir olan N-MID parçalarının ve intakt molekülün birlikte çalışılması daha yararlı olacaktır (61,62).

3) Prokollajen Tip 1 Propeptidler: Tip 1 kollajen, kemik içinde iki $\alpha 1$ ve bir $\alpha 2$ kollajen polipeptidinin, hidroksile prolin ve lizin parçaları ile bağlanmasından oluşur. Bu yapı prokollajen olarak bilinir. Prokollajen osteoblastlardan sentezlendikten sonra amino terminal ve karboksi terminal bölgeleri ekstrasellüler endopeptidazlar tarafından ayrılır. Bu propeptidler ekstrasellüler sıvıya salınır. Prokollajen tip 1 propeptidleri, organik kemik matriksinin %90'ını oluşturan tip 1 kollajenden kaynaklanır ve dolaşımdan karaciğer tarafından temizlenirler. Düzeyleri, yeni sentezlenen tip 1 kollajeni birebir yansıtmaktadır ve kollajen sentezi için bir indeks ve erken osteoblast fonksiyonunu yansıtan bir ölçüttür; ancak PINP'nin, PİCP'ye göre osteoporoz izleminde daha fazla değer taşıdığı düşünülmektedir. PİCP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi ve kemik karaciğer fonksiyon bozukluğu ile tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensinin değişimidir. Tip 1 kollajen propeptidleri iskelet dışındaki diğer dokulardan da (cilt, dentin, kornea, damarlar, tendon) kaynaklanabilir. Ancak bu dokuların dönüşümü kemik dokuya oranla oldukça yavaş olduğundan, dolaşımdaki düzey değişiklikleri temel olarak kemik doku kaynaklı olmaktadır. Karaciğer yolu ile dolaşımdan temizlendiklerinden karaciğer hastalıklarında düzeyi artar (25).

PINP oda sıcaklığında kararlı olması ve diürinal ritm değişiklerinin az olması gibi bazı pratik avantajlara sahiptir. Kan dolaşımındaki seviyeleri yiyeceklerden etkilenmez, hastaların aç kalmasını gerektirmez. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiğinden renal fonksiyon bozukluklarından etkilenmezler. PINP ölçümünde radyoimmunoassay ve elektrokemilüminesans olarak 2 yöntem kullanılmaktadır (63).

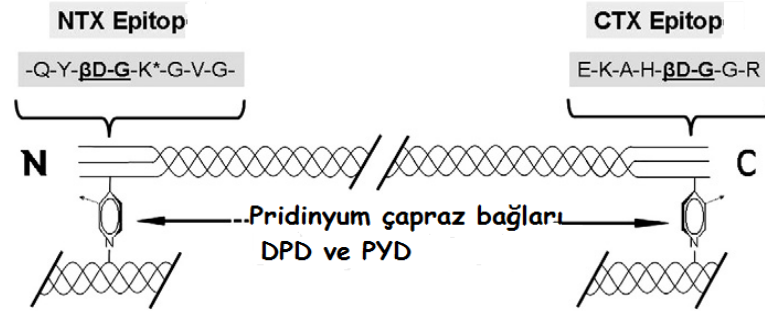
Kemik Yıkım Belirteçleri

1)Hidroksiprolin (Hyp): Kollajende bulunan temel aminoasit olup, tüm fibriler kollajenlerin yıkımı sırasında ortaya çıkmaktadır ve olgun kollajen molekülündeki aminoasit içeriğinin %12-14'ünü oluşturmaktadır. Kollajen prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Hidroksiprolin post-translasyonel hidroksilasyon ile oluşur. Serbest hidroksiprolinin yaklaşık %90 kadarı kemik kaynaklıdır. Ancak komplemanın C1q (kompleman 1 q) fraksiyonu da önemli miktarda hidroksiprolin içermektedir. %90'ı karaciğerde, %10'u da idrar yolu ile atılır. Bu nedenle üriner total hidroksiprolin toplam kollajen yıkımının sadece % 10'unu yansıtmaktadır. Ek olarak idrar Hyp'i kemik yıkımını gösteren, idrarla en uzun süre atılan göstergelerden biridir, ancak idrar Hyp'i yeni oluşan kollajenden, kompleman yıkımından, C1q düzeylerinden, kemik dokulardan veya diyetten de etkilenir. Günümüzde, kollajen düngüsünün non spesifik, düşük özgüllüklü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yine idrar örneği toplamadan önce diyet kısıtlaması gerektirmesi nedeniyle tercih edilmemektedir. İdrar hidroksiprolini idrarda kolorimetrik yöntemle ya da yüksek performanslı likit kromatografi ile (HPLC) ölçülebilmektedir (25,59).

2)Hidroksilizin glikozidleri: Üç hidroksilizin yan zinciri kalıntısı tip 1 kollajen moleküllerinde piridinyum halkasını oluşturmak için yoğunlaşır. Piridinyum çapraz bağları da tip 1 kollajen yapısını stabilize eder. Kollajen sentezinin post-translasyonel fazı sırasında hidroksilizin glikozidleri iki formda ortaya çıkar. Bunlar glikozil-galaktozil-hidroksilizin ve galaktozil-hidroksilizindir. Her iki komponent de dolaşıma kollajenin yıkımı sırasında salınır ve idrarda HPLC yöntemi ile ölçülür. Hidroksilizinin hidroksiproline göre en önemli avantajı glikolize formunun metabolize olmaması, idrarda tamamının atılması ve diyet içeriğinden etkilenmemesidir. Ayrıca galaktozil hidroksilizin, glikozil-galaktozil-hidroksilizine göre daha çok kemiğe spesifiktir. Bu nedenle galaktozil hidroksilizin miktarı ya da

galaktozil hidroksilizinin, glikozil-galaktozil-hidroksilizine oranı, hidroksiprolinden daha duyarlı olarak kemik yıkımını yansıtır. En önemli dezavantajı konvansiyonel immünassay ölçüm yöntemlerine uygun olmamasıdır (25,59).

3) Piridinolin (PYD) ve Deokspiridinolin (DPD): Piridinolinoller hidroksilizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan, deokspiridinoller ise lizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanırlar ve ekstrasellüler olgun kollajen sağlamlığında rol oynarlar (Şekil 2.6). Bunlar fibriler kollajenin ekstrasellüler maturasyonu sırasında sentezlenirken, olgun kollajen yıkımı sırasında salınırlar ve dolaşıma geçerek serbest ve peptid bağlı formu şeklinde idrara atılır. Bu çapraz bağların temel kaynağı kemik olsa da; diş, aort, tendon ve diğer bağ dokular da az da olsa (%10 oranında) kaynaklık edebilir (64). İdrar seviyeleri, diyetteki kollajenden etkilenmezler, kalsiyum ve hidroksiproline göre kemiğe daha özgüdürler. Deokspiridinolin; kırıldak, ligaman ve damarlardan da kaynaklanabilen piridinoline göre kemik dışı dokulardan daha az etkilenir ve dolayısıyla daha fazla kullanışlıdır. Diyetle alınan kalsiyum ve kollajen miktarından ya da yeni sentezlenen kollajenin degregasyonundan etkilenmezler (59). Hidroksipiridinolum çapraz bağları iskelet dokusu için yüksek spesifite gösterirler. Özellikle DPD kemik yıkımına daha spesifiktir. Hem idrar hem de serumda ölçümü yapılabilmektedir. PYD ve DPD HPLC yöntemi ile ölçülebilmektedir. İdrarda %40-50 oranında serbest formda bulunmaktadırlar ve serbest formları doğrudan immünassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir (65). Kemik yıkımı paterni ile PYD ve DPD idrar düzeyleri benzer sirkadiyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeydedir. İdrar PYD ve DPD düzeylerinde gün içinde % 75'e varan değişiklikler görüldüğünden önemli tedavi değişikliği öncesinde ölçümleri tekrarlanmalıdır. Serum örneklerinde PYD ölçümü yapılacak ise kan örneklerinin sabah saat 10:00'dan önce alınmasına dikkat edilmelidir. PYD ve DPD'nin menopoz sonrası atılımı artmakta ve hormon replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Bu markırların, kemiği yıkımını artıran metabolik kemik hastalıklarının tanısında, kemik kaybı bakımından risk grubunda olanların saptanmasında ve tedavinin takibinde kullanımı söz konusu olabilir (25).



Şekil 2.6. Piridinyum ve deoksipiridinyum çapraz bağları.

4) Tip 1 Kollajen N-Telopektid (NTx) ve Tip 1 Kollajen C-Telopektid (CTX) (Tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptidleri):

Tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptidleri tip 1 kollajen molekülünün spesifik bölgelerinden kaynaklanır. Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kemik tip 1 kollajenini stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır. Çapraz bağlar tip 1 kollajenin aminoterminal ucu ile diğer moleküldeki pridinolini birbirine bağlamaktadır. Kemik yıkımı sırasında kollajene çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak isimlendirilen amino ve karboksi terminal fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmaktadır.

NTx'in artmış konsantrasyonları, aşırı kemik yıkımını göstermektedir. Osteoporoz tedavisinin takibinde, düzeyleri erken evrede etkilendiğinden kullanımı artmıştır. NTx son zamanlarda başta osteoporoz olmak üzere geniş bir kemik hastalığı grubunda kemik yıkım oranını saptayan bir test olarak kabul edilmektedir. NTx'in klinikte kullanım alanları, kemik yıkımı fazla olan osteoporozlu bireylerin saptanarak tedavi planlanması, takibi ve tedavide kullanılan ilaçların doz ayarlanması ve malign patolojisi olanlarda kemik metastazlarının belirlenmesi olarak sıralanabilir. NTx osteoporoz için tanısal bir test olarak değil, tedavi öncesi bazal değeri alınmakta ve sonra tedavi takibi ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (59).

İdrar veya serumda NTx ve CTx immunoassay yöntemi ile ölçülürler. Sık kullanılan NTX immunoassay testi; izomerize aspartat rezidüsü (spesifik izomer) içeren sentetik oktapeptid yapısında bir antikor içerir. Telopektidin aspartat rezidüsü isomerizasyon ve rasemizasyon için hedef moleküldür ve 4 formda bulunabilir:

-αL, -βL, -αD, -βD aspartat. Doğal alfa formları yeni oluşan kemik dokusunda bulunurken beta formları eski kemik dokusunda bulunur. Yapılan çalışmalarda, bisfosfonat kullanan hastalarda idrar NTx düzeyi ölçümünün, kemik yıkımı için DPD'den daha iyi bir belirleyici olduğunu göstermiştir. NTx değerleri tedavi

başlangıcında anormal ise 4–8 hafta sonra ölçümün tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Tedavi ile istenen etki sağlandığında NTx'in 6–12 ayda bir tekrar edilmesi önerilmektedir (59). İdrar tabanlı testte kreatinin ayarlaması yapılır. Genellikle N-telopeptid ölçümü milimol kreatinin (Cr) başına kemik kollajen ekivalanı şeklinde ifade edilir (KKE/mmol Cr).

İdrar NTx ve CTx idrarda günlerce kararlı halde kalırlar (oda ısısında 3 gün değişmemektedirler). İdrarda NTx ve CTx ölçümü genelde sabah ilk veya ikinci idrarda yapılmaktadır. Buna ek olarak kreatinin klirensine göre de düzeltilmesi gerekmektedir. Diyetin de NTx ve CTx üzerine (özellikle CTx) etkisi mevcuttur. Örnek alınmadan 1–2 saat önce yemek yenmesi CTx seviyesini % 50 oranında azaltmaktadır. Bu yüzden kan ve idrar NTx ve CTx örnekleri aç karnına alınmalı ve 1 hafta önceden diyetinin sabit tutulması gereklidir. Örneklerin standartize edilmesi (iki gün aralığı ve açlık sonrası numune alımı) önemlidir. İdrar NTx seviyeleri egzersizden de etkilenebilmektedir. Serum NTx ve CTx seviyeleri sabah erken saatlerde en yüksek, öğleden sonra ve akşamları en düşük olacak şekilde gün içinde değişik seviyelerde bulunurlar (yaklaşık % 20). Bu gün içi değişimin nedeni tam olarak bilinmiyor olsa da, salınımı gün içinde değişim gösteren PTH, GH veya kortizol gibi hormonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (66). Düzeyinde değişikliğe sebep olan diğer faktörler ise mevsimsel değişiklik (vit D miktarıyla ilgili), diyet ve karaciğer fonksiyonlarıdır (63,67,68). Toplam iNTX biyolojik değişikliğinin %20 den fazla olmasına rağmen yapılan çalışmalarda iNTX salınımının diğer KDB ler kadar postmenopozal kadınlarda kırık riskini gösterdiği belirtilmiştir. Ancak otomatik sCTX testi, basit olması, pre-analitik profilinin daha iyi olması ve büyük çaplı laboratuarlarda güçlü performans alınması bakımından uNTX yerine geçmiştir (66,69).

Tip 1 Kollajen C-Telopeptid (CTx); matriks metalloproteinazla oluşan tip 1 kollajen C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX-MMP) ve tip 1 C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX-1) izomerize ve rasemize formlarından oluşur. CTX-1 ve CTX-MMP düzeyleri kollajenin farklı enzimlerle yıkımını yansıtmaktadır. CTX-1 düzeyleri katepsin K aktivitesini yansıtırken, CTX-MMP ise kollajenaz ve jelatinaz gibi matriks metalloproteinazlarının yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır. CTX-MMP daha sonra katepsin K ile yıkılmaktadır. CTX-MMP'nin doku spesifitesi ve klinik önemi tam olarak aydınlatılamamış olsa da CTX-MMP düzeyi prostat kanseri olanlarda kemik metastazlarında yararlı bir yıkım belirteci olarak görülmektedir. Karboksiterminal telopeptidin β -CTX ve α -CTX (non izomerize oktapeptid)

formlarının serum ve idrarda immünassay yöntemi ile ölçümü yapılabilmekte ve α -CTX/ β -CTX oranının artışının kemik döngüsü için bir indeks olabileceği düşünülmektedir. Tip 1 α 1 helikoidal peptid 620-623, kemik yıkım belirleyicisi olarak son zamanlarda tanımlanmıştır. Tip 1 kollajenin helikal kısmından köken alır ve α 1 zincirinin 620-623 parçasını içerir (70).

CTX düzeyleri de hem serum hem de idrarda immünassay yöntemler ile ölçülebilmektedir ve düzeyler korele seyreder. Sadece serum düzeyleri otomatize olarak ölçülebilmektedir. Serum testleri idrar toplanması, kreatinin ölçümü gibi basamaklar içermez. Bireyler arası biyolojik değişkenlik; serum CTX (<%15) de idrar CTX (%23-48) ine göre daha azdır. Belirgin diurnal ritminin olması, örnek alımı öncesi açlık gerektirmesi ve örneğin günün aynı saatinde alınmasının gerekmesi ise testin olumsuz yanlarıdır (66).

5) Kemik Sialoproteini: Kemik matriks non kollajen proteinlerinin %5-10'unu oluşturan fosforile bir glikoproteindir. Kemik doku için spesifiktir. Hücre-matriks adezyonunda ve mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynar. Çok az bir kısmı dolaşıma salınır ve serumda immün yöntemlerle ölçülmektedir (25).

6) Tartarata Dirençli Asit Fosfataz (TRAP): Kollajen yıkım ürünü olmayan bir yıkım belirleyicisidir ve osteoklast fonksiyonunu yansıtmaktadır. Asit fosfataz ailesinden olan bu enzimin altı farklı izoformu (prostat, kemik, dalak, trombosit, eritrosit, makrofaj) bulunmaktadır ve birisi hariç (TRAP) hepsi tartarat tarafından inhibe edilir. TRAP, sadece kemik dokuda bulunmaz. 5a ve 5b olarak 2 izoformdan oluşur. TRAP-5b, osteoklastik TRAP olarak tanımlanmaktadır. Sadece TRAP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. Kanda TRAP ölçümü ile iki izoform ayırt edilmeden saptanmaktadır. Son zamanlarda spesifik bir immünoassay yöntemi ile TRAP-5b saptanmıştır ve bunun osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir gösterge olduğu düşünülmektedir (25,59).

Değerlendirme yapılacak kan örneğinin oda ısısında aktivitesini kaybettiği unutulmamalı ve uzun süre saklanacak örnekler -80°C'de tutulmalıdır. Hemolizden belirgin derecede etkilenir. Kişiler arası değişkenliği ve diürenal değişimi idrar ve serum telopeptidlerinden daha düşük bulunmuş ve açlık durumundan da idrar ve serum telopeptidlerine oranla daha az etkilenmiştir. Ancak antirezoptif tedavilere yanıtı göstermede diğer belirleyicilere göre yararı daha zayıftır (71).

7) **Katepsin K:** Sistein proteaz ailesinin bir üyesidir. Osteoklast yoluyla kemik matriksinin yıkımı sırasında kollajen 1'in hem helikal hem de telopeptid bölgesinin ayrılmasında önemli rol oynar. Osteoklastlardan aktif kemik yıkımı sırasında salınır, bu nedenle osteoklast aktivitesini gösteren spesifik ve yararlı bir belirleyici olabilir (71).

Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri, osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (72). Günümüzde osteoporozda, kemik gücünü her yönüyle belirleyebilen hassas bir ölçüm metodu halen bulunmamaktadır. Basit dansitometre, osteoporotik kırık riski ile ilgili önemli bilgiler sağlasa da yapılan birçok çalışma, kemik sağlığı konusunda sadece kısmi bilgiler verebildiğini göstermiştir (69,73). Bununla birlikte, osteoporoz teşhisi ve osteoporotik fraktür riskini değerlendirmede, kırığa en çok meyilli iki iskelet bölgesi olan omurga ve kalça KMY ölçümü için DEXA standart bir görüntüleme yöntemi olarak günümüzde halen kullanılmaktadır (74,75). Non invaziv ve/veya zararlı olmayan teknikler, kemik hakkında basit dansitometrenin ötesinde yapısal bilgiler sağlayabilir. Makro ve mikroyapısal özelliklerin kantitatif değerlendirilmesi, kemiğin güçlülüğü hakkında tahminde bulunma yeteneğimizi artırır. Risk altındaki kişilerin gelecekte oluşabilecek kırıklardan korunmasında kemik mineral yoğunluğu ölçülmesi, osteoporoz tanısının erken dönemde konması açısından önemlidir. Makro yapı değerlendirme yöntemleri; standart konvansiyonel radyografi, tek foton absorpsiyometre, çift foton absorpsiyometre, tek enerji X ışını absorpsiyometre, DEXA, topuk ultrasonografisi, kantitatif ultrasonografi ve kantitatif bilgisayarlı tomografidir (BT). Trabeküler kemiğin mikro yapısını değerlendirme yöntemleri ise yüksek çözünürlükte BT (hrBT), mikroBT (μ BT), yüksek çözünürlükte manyetik rezonans (hrMR) ve mikroMR (μ MR)'dır. Yüksek çözünürlükte görüntü elde etme metotları henüz klinik ortamlarda kullanışlı değildir (76).

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan diğer yöntemler ise (radyografik absorpsiyometre (RA), nötron aktivasyon yöntemi, sayısal görüntüleme yöntemi (digital image processing: DIP), dar taramalı florografi

(scanning slit fluorography: SSF), radyogrametre, kemik sintigrafisi) mevcuttur (69,76).

DEXA: Çift enerji X ışını absorpsiyometre, kemik mineral yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (77). Eski kuşak dansitometre cihazlarında gama ışınları ve ışın kaynağı olarak radyoizotoplar kullanılırken yeni kuşak cihazlarda X ışını ve ışın kaynağı olarak X-ışını tüpü kullanılır. Kolimasyon; kalem ışın (pencil beam) veya yelpaze ışın (fan beam) şeklindedir. Kalem ışında çıkan ışın kolimatör ile ince bir demet halinde gönderilir; altın standart olarak kabul edilir. Yelpaze ışında ışın demeti, kaynaktan uzaklaştıkça genişleyerek üçgen şeklini alır. Morfometrik ölçümlerin yapılabilmesi avantajdır. Hasta ve kullanıcı daha fazla radyasyon alır. PA akciğer grafisinde 60 μ Sv radyasyon alınırken DEXA'da görüntülenen her bölge için alınan efektif doz; kalem ışında 1 μ Sv, yelpaze ışında 60 μ Sv'dir.

Çift enerji X ışını absorpsiyometre cihazı; X ışınının kemik ve yumuşak doku tarafından soğurulması özellikleri ile iki farklı enerji seviyesinde kemik mineral içeriğini (KMI) ve kemik mineral yoğunluğunu hesaplar. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm² olarak verilir. Tüm dansitometre cihazları her gün kalibre edilmelidir. Skolyoz, ciddi kifoz ve vertebra anomalilerinde görüntü çözünürlüğünün yeterli olmaması dezavantajlarıdır (78).

Vertebralarn Ölçümü

Çekim yapılırken postero-anterior L1-L4 lumbal vertebralarn daha iyi görülmesi için hastalar sırtüstü olarak yatırılır. Lumbal lordozu düzeltmek amacı ile hastanın kalça-uyluk arası açı 90° olması için dizlerinin altına aparat yerleştirilir. Ön-arka ölçümünde lazer işaretleyici spina iliaca anterior superiorlar arası hattın orta kısmına odaklanır. Tarama lumbal 5. vertebra ortasından başlar proksimale giderken torakal 12. vertebra ortasında sonlandırılır. İlgi alanı (region of interest: ROI) içine L1-L4 vertebralarn dâhil edilir. Kemik haritasında sklerotik alanlar atılır. Bilgisayara daha önceden yüklenmiş program sayesinde lineer çizgilerle birbirinden ayrılan L1, L2, L3, L4 vertebralarn ile bu dört bölgenin toplamının (LT) KMY değerleri ile T skorları otomatik olarak hesaplanır (78).

Kalça Eklemi Ölçümü

Sırtüstü pozisyonda iken femur boynunu masaya paralel hale getirmek amacı ile ayaklar yaklaşık 30 cm açık iken 25° internal rotasyona getirmek için sol ayak pozisyon verici aparata bağlanır. Kalça eklemi, femur başı ve boynu, intertrokanterik bölge ile intertrokanterik bölgeye komşu femur cisminde oluşur. İlgili alan; femur boynu (FN), Ward's alanı (Fw), trokanterik bölge (Ftr), intertrokanterik (Fi) bölge ve total femur (FT) bölgeleri daha önceden bilgisayara yüklenmiş olan bilgisayar programı ile oluşturulur. Ward's alanı femur boynunda 1 x 1 cm kare şeklinde, en zayıf olan alan olarak tanımlanmıştır ve doğruluğu diğer bölgelerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğundan standart ölçüm bölgesi olarak kullanılmamaktadır. Kalçada üst boyun bölgesi ölçümünün kalça kırığı riskini total femur ölçümlerine göre daha iyi tahmin edebildiği gösterilmiştir. Bilgisayara daha önceden yüklenmiş kalça eklemi programı sayesinde KMY değerleri ile T skoru otomatik hesaplanır. Femur boynu, intertrokanterik bölge ve trokanterik bölgeyi içeren total femur ölçümü en sık kullanılanıdır (78).

DEXA'da KMY Ölçümlerinin Yorumlanması

Kemik mineral yoğunluğu sonuçlarını yorumlayabilmek için her hastada uygun yaş, ırk ve cinsiyete bağlı KMY referans değerleri gerekmektedir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, kemik mineral içeriği (KMI) ve kemik mineral yoğunluğu olarak tanımlanır. Kemik mineral içeriği (g/cm) aksiyel uzunluğu santimetre olarak ifade edilen kuru kemik alanındaki ağırlık ölçümü iken; kemik mineral yoğunluğu (g/cm²), ölçümün yapıldığı kemik alanına düşen kemik mineral içeriği olarak tariflenir.

Sonuçlar; T-skoru ve Z-skoru olarak ölçülür.

T ve Z skorunun hesaplanma formülü Şekil 2.7' de gösterilmiştir (78).

T-skoru: Hasta ile aynı cinsiyette ve etnik yapıda normal genç erişkinler ile hastanın KMY değerleri arasındaki farklılığı gösterir. Hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. (-2,5) SD'den fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir.

Z-skoru: Hasta ile aynı yaşta, cinsiyette ve etnik yapıda sağlıklı kişiler ile hastanın KMY değerleri arasındaki farklılığı gösterir. Hastanın KMY ölçümlerinin

aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. (-1,5) SD'dan fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir (78,79).

$$\begin{aligned} \text{T skoru (SD)} &= \frac{\text{Hasta değeri} - \text{Normal gençlere göre ortalama değeri}}{\text{Normal gençlerin ortalama değerinin standart sapması}} \\ \text{T skoru (\%)} &= \frac{\text{Hasta değeri}}{\text{Normal gençler için ortalama değeri} \times 100} \\ \text{Z skoru (SD)} &= \frac{\text{Hasta değeri} - \text{Yaşlarına göre normal değeri}}{\text{Ortalama değerinin standart sapması}} \\ \text{Z skoru (\%)} &= \frac{\text{Hasta değeri}}{\text{Ortalama değeri} \times 100} \end{aligned}$$

Şekil 2.7. T ve Z skorlarının formülleri (78).

Postmenapozal kadınlarda T skorlarına göre femur, önkol, vertebra kemik dansitesi Dünya sağlık örgütü DEXA ile şu şekilde sınıflamıştır:

Dünya Sağlık Örgütü T skoru değerlerine göre KMY sınıflaması

	T-skoru
Normal	-1,0 SD ve üstü
Osteopeni	-1,0 SD ve 2,5 SD arasında
Osteoporoz	-2,5 SD altı
Ciddi osteoporoz	-2,5 SD ve altı + Frajilite kırığı varlığı

T skoru postmenapozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.

Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru değerlendirilir.

Buna göre Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi “-2'nin üstünde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden” bahsedilir (78).

T-skorunun osteoporoz teşhisinde kullanılması tercih edilir. Çünkü yaşa bağımlı değişiklikleri göz önüne alınması ve yaşlanmanın kırık riskinde meydana getirebileceği olası etkileri göz ardı eder.

DEXA ile KMY ölçümü yapılabilecek anatomik bölgeler şunlardır:

Sentral: Femur boynu, L1-L4 vertebralar (anteroposterior)

Periferik: Ön kol (ciddi obezite, hiperparatirodizm, kalça-vertebradan ölçüm yapılamayan durumlar)

Uluslararası osteoporoz tanımı yukarıdaki alanlara göre yapılmıştır. Diğer alanlardan (topuk vb.) yapılan ölçümlerin osteoporoz tanısında yeri yoktur.

Femur ölçümleri yorumlanırken femur total ve femur boynu dikkate alınmalı, Ward's alanı ve trochanter ölçümleri tanıda göz önünde bulundurulmamalıdır.

Vertebra ölçümleri yorumlanırken total (L1-L4) veya en az iki vertebra kullanılmalı, tek vertebraya göre tanı konulmamalıdır.

Vertebra defekti (kırık, osteofit, skolyoz, kifoz, enstrumental operasyon geçirmiş olanlar vb) olanlarda dansite ölçümleri yanlış olarak normal izlenebilir. Bu gibi vakalarda QCT ile değerlendirme önerilir.

Femurda protezi olanlarda sağlam taraftan, bilateral protezi olanlarda ön koldan ölçümlerinin yapılması önerilir.

DEXA ile KMY ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedavi başlama kararında, tedavi monitorizasyonunda da faydalıdır. KMY ile kırık arasında kuvvetli ters bir ilişki mevcuttur (79).

KMY Ölçüm Endikasyonları

-65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkekler

-Kırık için risk faktörü taşıyan genç postmenzpozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler;

- Frajilite kırığı
- En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı
- Sigara
- Artmış alkol tüketimi
- Düşük beden kütle indeksi (< 20 kg/m²) veya majör kilo kaybı
- Romatoid artrit
- Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü

- Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
 - Direkt grafilerde kırık varlığı
 - <50 yaş kadın ve erkekler için;
 - Hipogonadizm veya prematür menopoz
 - Frajilite kırığı
 - En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı
 - Sigara
 - Artmış alkol tüketimi veya majör kilo kaybı
 - Romatoid artrit
 - Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
 - Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
 - Direkt grafilerde kırık varlığı
 - Sekonder osteoporoz varlığı
 - Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²)
- Sekonder Osteoporoz nedenlerinin varlığı (79).

DEXA ile Tedavi, Takip

Takipte ölçümler mümkünse aynı firmanın cihazı ile yapılmalıdır.

Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde değerleri eşleştirme için mevcut değerler cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam değerlendirilmelidir.

Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerde çekilen DEXA ölçümlerinde T skorları değil kemik mineral yoğunluk (g/cm²) ölçümleri kıyaslanmalıdır.

DEXA ile takip süreleri postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 1-2 yılda bir, bisfosfonat tedavisi alanlarda yılda bir, teriparatide tedavisi alanlarda 6 ayda bir, sekonder osteoporozu olanlarda, steroid kullanarlarda 6 ay-yılda birdir (79).

2.2.8. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile karakterize olan sistemik, yaygın bir iskelet hastalığıdır. Toplumlara yüklediği ekonomik maliyet ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle; tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada, yaşam boyunca osteoporotik kırık riski 50 yaş üzerindeki kadınlarda en az %30 olup, %40'a yaklaştığı tahmin edilmektedir. Bu risk erkekler

için %13'tür (80).

Osteoporozda tedavi yaklaşımları ile kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması, hastalığa bağlı belirtilerin iyileştirilmesi, hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Günümüzde osteoporozun optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ajanlar bisfosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asid), raloksifen, kalsitonin, paratiroid hormon ve stronsiyum ranelattır. Diyetle ve destek tedavi yoluyla alınan kalsiyum ve D vitamininin osteoporoz tedavisinde tek başına kullanılması yeterli olmamakla birlikte, sağlıklı kemik fizyolojisi açısından mutlaka diğer ajanlarla birlikte kullanılmaları gerekmektedir.

Egzersiz

Kemik kütlesinin korunmasında etkili olduğundan osteoporozlu kadınların düzenli olarak haftada 3 kez en az 30 dk. kadar ağırlık taşıyıcı egzersiz yapmaları önerilir. Ağırlık taşıyıcı egzersizlerin tümü bu açıdan etkin kabul edilir. Yerçekime karşı yapılan egzersizler ağırlık taşıyıcı egzersiz olarak tanımlanır. Hekimler tarafından kontrendikasyon belirtilmediği sürece koşu, merdiven çıkma, dans, tenis, ağırlık kaldırma vb. postmenopozal kadınlara egzersiz olarak önerilebilir. Yerçekimine karşı yapılmadığından yüzmenin kemikler üzerine olumlu etkisi yoktur.

Sigaranın Kesilmesi

Sigara içimi kemik kaybını hızlandırıcı bir etki gösterir. Aynı zamanda postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin yararlı etkilerini ortadan kaldırır. Bu, kısmen östrojen metabolizmasının hızlanması yoluyla, serum östrojen düzeylerinin azalması nedeniyle oluşur.

Alkol Alımının Sınırlanması

Günlük alkol alımının günde 3 birim veya daha fazla olması kemik sağlığını olumsuz etkilemekte düşme riski artırmaktadır. Kadınlarda günlük alkol alımının 20 gr/gün altında olması ayrıca önerilmektedir.

Kalsiyum

Kalsiyum kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli minerallerdendir. Ortalama diyet kalsiyumunun 1/4'ü gastrointestinal sistemden emilmektedir. Yeterli kalsiyum almanın en iyi yolu kalsiyumdan zengin gıdalar

tüketmektir. Kalsiyum içeriği yüksek maden suları, yağı azaltılmış süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler ve kalsiyum açısından zenginleştirilmiş meyve suları bol miktarda kalsiyum alımını sağlamaktadır.

Kalsiyum alımı, doruk kemik kütlelerinin gelişmesinde, korunmasında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir. Kalsiyum tüm dünyada kolayca bulunabilen ve osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde sık kullanılan kemik mineral dokusunun en önemli yapı taşlarından biridir. Menopozun başlangıcı ile beraber kemik dokuda hızlı bir kayıp olmaktadır. Bunun sonucunda oldukça fazla miktarda kalsiyum kemikten açığa çıkar. Menopozdan önce kalsiyum alımı daha yüksek olan kadınlar, menopoza daha yüksek kemik kütlesi ile girmektedir (81).

Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. Önerilen günlük elemental kalsiyum alımı 1200 mg'dır. Ancak günde 1000 mg kalsiyum alımını öneren araştırmacılar da bulunmaktadır. Günde 1200-1500 mg'dan fazla kalsiyum alımının yararı açık değildir. Böbrek taşı, nefrokalsinosis, kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceğine dair veriler mevcuttur. Günlük kalsiyum ihtiyacı beslenme ile sağlanmaya çalışılmalıdır. Günlük alım 1200 mg'ın altında kalıyorsa replase edilmelidir. Yeterli miktarda kalsiyum alanlarda osteoporozla ilgili gelişen kırık riski de düşmektedir (82,83).

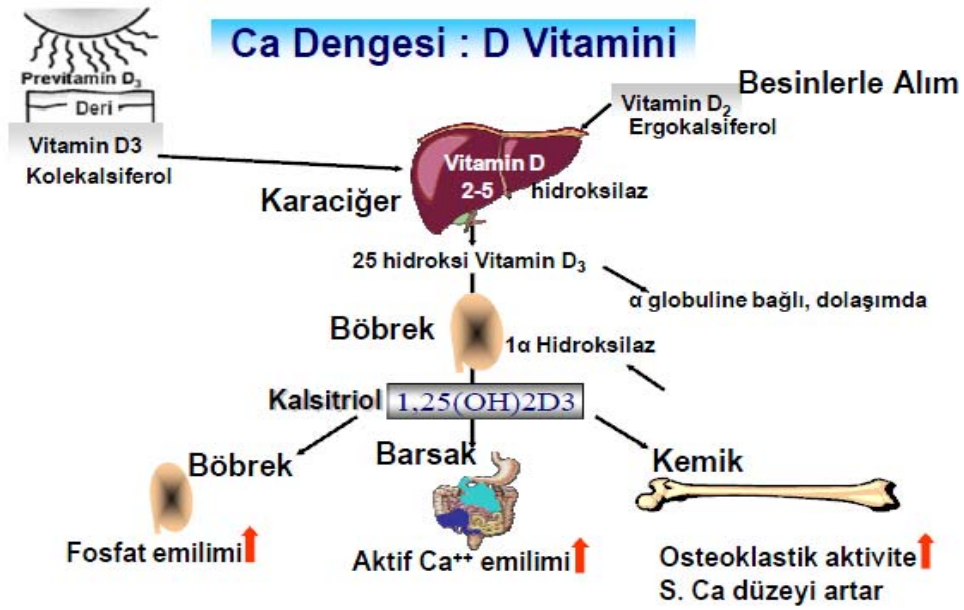
Biyoyararlanımı en yüksek olan kalsiyum, kalsiyum karbonattır. Kalsiyum tedavisi sırasında dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Kalsiyumun emilimi 4 saat içinde tamamlanır. Tek dozda 500 mg'dan fazla alınmamalı, gece kemik kaybını azaltmak için akşam alınmalıdır. Emilimlerini arttırmak için yemeklerle beraber alınmalıdır. Böylece gastrointestinal yan etkiler ve böbrek taşı oluşum riski de azalır. Lif ve yağdan zengin gıdalar, çinko, demir, ıspanak, kahve, alkol ve antiasitler gibi kalsiyum emilimini azaltan maddelerle beraber alınmamalıdır. Kalsiyum fosfor oranı 2:1 olacak şekilde beslenmeli, bunun için de kolalı içeceklerden ve fosfor eklenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır. Tiroid ilaçları, tetrasiklinler, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kalsiyum emilimini bozan ilaçlarla beraber alınmamalıdır. Hastalarda en sık karşılaşılan yan etkiler karında şişlik, gaz ve konstipasyondur. Kalsiyum ve D vitamini preparatları ile kardiyak glikozidlerin etkisi artabileceği için kardiyovasküler hastalığı olanların kalsiyum ve D vitamini ile tedavisi sırasında dikkat edilmelidir. Tiazid grubu diüretikler ile kontrol edilemeyen hiperkalsiüri

(üriner kalsiyum >300 mg/gün) olan hastalarda kullanılmamalıdır (84).

D Vitamini

D vitamini kalsiyumu düzenleyen en önemli unsurlardan biridir. Ergokalsiferol (D2 vitamini) bitkilerde, kolekalsiferol (D3 vitamini) hayvansal kaynaklarda bulunur. D3 vitamini aynı zamanda ultraviyole (UV) ışığı etkisiyle 7-dehidroksikolesterolden sentezlenir ve insanlarda dermis ve epidermisde bulunur. D3 ve D2 vitaminleri aktif değildir. Karaciğer ve böbrekte aktive edilir. Aktif vitamin D3 için esas hedef organlar barsak ve kemiklerdir. Bağırsaklarda villus oluşumunu artırır ve kalsiyum emilimini kalsiyum bağlayıcı protein yapımını artırarak artırır. Kemiklerde ise osteoklast öncüsü olan makrofaj kök hücrelerinin olgunlaşmasını sağlarlar. İlerleyen yaşla beraber, kalsiyumun yetersiz alınması, güneşe daha az maruziyet, barsak mukozasında emilimin azalması, D vitamini aktivasyonunda azalma gibi nedenlerle PTH seviyelerinde artış gözlenir. D vitamini preparatları serum PTH seviyelerini düşürür ve kemik mineral yoğunluğunu arttırmaları (Şekil 2.8) (85).

Beslenme ile D vitamin alımı yetersizdir. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı kişilerin başlangıç değerlerine bağlı olarak 50 yaş üzerinde ortalama 800 İU (İnternasyonal Ünite) /gün vitamin D3'tür. Postmenapozal kadınlarda günde 1500-2000 İU D vitamini alımı gereklidir. Serum 25(OH)D düzeylerini 30 ng/ml üzerinde olması hedeflenmelidir. Serum 25(OH)D düzeyi \leq 20 ng/ml olanlarda D vitamini yüklemesi (50000 IU/hafta, 8 hafta süre ile toplam 400 000 IU olacak şekilde) yapılması ardından 1500-2000 IU/gün D vitamini ile takviye edilmelidir. D vitamini düzeyi >20 ng/ml üzerindeki tüm postmenapozal kadınlara 1500/2000 IU /gün Vitamin D verilmelidir (83).



Şekil 2.8. D vitamininin metabolizması ve etkileri.

Farmakolojik Tedavi

50 yaşın üzerindeki postmenopozal kadınlar için aşağıdaki durumların varlığında farmakolojik tedavi düşünülmelidir (83):

- Kalça veya vertebra kırığı (klinik veya morfometrik)
- Sekonder nedenler ekarte edildikten sonra Femur boynu veya vertebra total T-skoru $\leq -2,5$ SD olması.
- Düşük kemik kütlesi (femur başı veya vertebral T-skoru $-1,0$ SD ve $-2,5$ SD) ve en az bir risk faktörü olması
- FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ veya 10 yıllık majör osteoporozla bağlı kırık olasılığı $\geq 20\%$ üzerinde olan olgular.

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar doğal olarak var olan pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerine yüksek affinite ile bağlanırlar. Aktive olan osteoklastlar bisfosfonatların bağlı olduğu kemiği rezorbe etmek istediklerinde, bu ilaçlar osteoklast fonksiyonunu inhibe ederler ve osteoklast hücre ölümüne neden olurlar. Bisfosfonatlar metabolize olmadıkları için, diğer ilaçların farmakokinetiği üzerinde etkileri yoktur (86). Hem oral ve hem de intravenöz yolla kullanılan

bisfosfonatlar osteoporoz tedavisinde ilk tercihtir. Bu ilaçlar kemik kütlesini artırarak kırık riskini önemli ölçüde azaltırlar.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan başlıca bisfosfonatlar:

Alendronat (10 mg/g veya haftada 70 mg, po)

Risedronat (5 mg/g, haftada 35 mg veya ayda 150 mg po)

İbandronat (ayda 150 mg veya her 3 ayda bir 3 mg i.v)

Zoledronik asit (yılda bir kez 5 mg i.v)

Bisfosfonatlar oral yoldan çok az emilir, bu yüzden emilim oranını artırmak için aç olarak alınmalıdır. Emilimin artırılması ve gastrik yan etkilerin azaltılması için bu ilaçların kullanılması sırasında bazı kurallara uyulması gereklidir.

-Bisfosfonatlar aktif üst gastrointestinal hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

-Özofajit semptomu gelişen hastalarda ilaç kesilmelidir.

-Bisfosfonatlar sabah aç karına 200-300 cc. su ile birlikte tek başına alınmalıdır. İlacın alımından sonra hastalar en az 30 dk. başka bir yiyecek, ilaç, içecek veya ek besin maddesi almamalıdır.

-Reflü riskinin azaltılması için ilacın alımından sonraki 30 dk. Hastalar yatmamalı, ayakta veya oturur pozisyonda kalmalıdır (86).

Bisfosfonatlar iv. (intra venöz) uygulanmalarından sonra grip-benzeri semptomlar ve hipokalsemiye neden olabilirler. Grip benzeri semptomların önlenmesi için asetaminofen verilebilir. Hipokalsemi daha çok vitamin D eksikliği olan hastalarda görülür, bu yüzden kalsiyum ve vitamin D replasmanı ile büyük ölçüde azaltılabilir. Vitamin D eksikliği olanlar, infüzyon öncesinde tedavi edilmelidir. İnfüzyonu takiben 5-7 gün kadar kalsiyum alımının artırılması (olağan dozun 2 katına çıkarılması) hipokalsemi gelişme riskini azaltabilir (86).

Zoledronik asit kreatinin klirensi ≤ 35 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. Her zoledronik asit infüzyonundan önce serum kreatinin düzeyi ölçülmeli ve hastaların yeterince hidrate olmalarına dikkat edilmelidir. Diğer nefrotoksik ilaçlar veya diüretikleri kullanan hastalarda infüzyon sonrası periyodik kreatinin ölçümü yapılmalıdır (86).

Uzun süreli bisfosfonat tedavisi alan hastalarda çene kemiğinde ağrı, şişme, çene kemiğinin lokal enfeksiyonu ve çenenin patolojik kırığı ile giden çene kemiği osteonekrozu görülebilir. Çene kemiği osteonekrozu gelişmesi için risk faktörleri

intravenöz bisfosfonat kullanımı, kanserli olmak veya anti-kanser tedavi alıyor olmak, diş çekimi, diş implantları, glukokortikoid kullanıyor olmak, sigara içimi, bisfosfonatlara uzun süreli maruziyet ve önceden mevcut diş hastalığı varlığıdır. Uzun süreli bisfosfanat kullanımının atipik kırıklar oluşturduğuna dair literatür verileri bulunmaktadır. Bu konuda güçlü kanıtlara gereksinim vardır. İntravenöz bisfosfonat kullanımı atriyal fibrilasyon gelişme riskini artırabileceğine ilişkin bazı veriler olması nedeniyle altta yatan ciddi kalp hastalığı veya önceden geçirilmiş atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (86).

Bisfosfonat alan hastalar ek olarak kalsiyum ve vitamin D preparatları kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kalsiyum içeren ilaçlar bisfosfonatların emilimini önleyebileceğinden bisfosfonat alımından sonraki 1 saat içerisinde alınmamalıdır. Bisfosfonatların kreatinin klirensi 30-35 ml/dk'nın altında olan hastalarda kullanılması önerilmez. Nadir bazı hastalarda ilaçların başlanmasından günler, aylar, hatta yıllar sonra başlayabilen ve ilacın kesilmesiyle tamamen düzelmeyen kas iskelet sistemine ait ağrı yakınması görülebilir. Nadir olarak bisfosfonatlarla gözde ağrı, bulanık görme, konjunktivit ve üveit vs. şeklinde bazı oküler yan etkiler görülebilir (86).

Vertebral veya non vertebral kırıkların akut döneminde iyileşmeyi geciktirebileceğinden kırıktan 15 gün sonra başlanmalıdır (83). Bisfosfonatların osteoporoz tedavisinde kırığa karşı kanıtlanmış etkinliklerine rağmen, tedavinin optimal süresi net değildir. Bisfosfonatlar kemik yüzeyinde dekatlar boyunca kalır ve kemiğin iç yapısına yerleşirler. Bu şekilde ilaç alımından yıllar sonra bile yeniden yapılanma siklusunu potansiyel olarak baskılayabilirler. Bisfosfonatın kemik içinde yarılanma ömrü 10 yıldan fazladır ve P-C-P bağı çok stabil olduğundan in-vivo metabolize olmazlar. Son zamanlarda, uzun süre bisfosfonat kullanımı sonrası kemik turnoverının aşırı baskılanması ile frajilite kırıklarının (atipik femur kırıkları) geliştiği bildirilmiştir (87).

Tedavi süresi: Henüz bisfosfonatların ne kadar sürdürülebileceği konusunda bir konsensus olmamakla birlikte, düşük riskli hastalarda 5 yıldan sonra tedavinin kesilmesi uygun bir yaklaşımdır. Kesilmesinden sonraki 5 yıl boyunca ilacın kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerindeki etkileri devam eder. Ancak yüksek kırık riski taşıyan hastalarda tedavi 10 yıla kadar sürdürülebilir.

Mevcut bisfosfonat preparatları:

Alendronate: (10 mg/gün ve 70 mg/haftalık alendronat tablet) ve (70 mg alendronat + 2500 IU D vitamin/haftalık)

İbandronat: 2,5 mg tb/gün, 150 mg aylık tablet, Ibandronate sodium 3 mg/3 aylık intravenöz injeksiyon

Risedronate: 5 mg günlük tablet, 35 mg haftalık tablet, 150 mg aylık tablet

Zoledronik asit: 5 mg flakon (i.v yıllık) (88).

İbandronik asit:

İbandronat, değişik kullanım şekilleri olan nitrojen içeren potent bir bisfosfonattır. Çalışmalarda hem günlük hem de aralıklı uygulamanın, postmenopozal osteoporozlu hastalarda yeni vertebral kırık riskini %50-60 oranında düşürürken, vertebra dışı kırık üzerine etkisi sadece başlangıç KMY skoru -3 SD altında olanlarda bildirilmiştir (89).

İbandronat tedavisinin plasebo kontrollü çalışmalarda vertebra dışı kırık riskini azalttığına dair kanıt bulunmamakla birlikte MOBILE (Monthly Oral Ibandronate In Ladies) çalışmasında ve ACE (Annual Cumulative Exposure) değerlendirmelerinde oral 150 mg/ay ve 3 mg intravenöz uygulamalarının vertebra dışı kırık riskini azalttığına dair veriler elde edilmiştir (90). Bisfosfonatların kırık riski üzerine etkisinin incelendiği retrospektif bir çalışmada aylık oral ibandronat ve haftalık oral bisfosfonat tedavisi alanlarda 12 aylık tedavi sonrasında kalça, vertebra dışı veya klinik kırık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken; aylık oral ibandronat tedavisi alanlarda haftalık bisfosfonat tedavisi alanlara göre %64 oranında vertebra kırık riskinde azalma olduğu rapor edilmiştir (91).

Stronsiyum Ranelate

Stronsiyum, doğada bulunan eser bir element olup; kemiğin aktif döngüsünün olduğu bölgelerde hidroksiapatit kristallerinde Ca^{+2} yerine geçerek, kemiğin mineralize matriksinde yoğunlaşır. Stronsiyum ranelat (SR), çift etki mekanizmasına sahiptir. Kemik rezorpsiyonunu azaltırken; in vivo olarak mineralizasyon defektine yol açmadan kemik formasyonunu; in vitro koşullarda ise preosteoblast hücrelerinin replikasyonunu ve kemik formasyonunu arttırmaktadır (92). SR tedavisi osteoprotogerin sekresyonunu artırırken, RANKL ekspresyonunu azaltarak osteoklastogenezisi inhibe etmektedir (93). Ayrıca postmenopozal osteoporoz

patogenezinde rolü olan IGF-1 düzeyinin SR tedavisi sonrası arttığı gösterilmiştir (94).

Yalnızca Avrupada osteoporoz kullanımında onay almıştır. Postmenapozal osteoporozun tedavisinde ilk basamakta kullanılacak ilaçlar arasındadır. Kemik yıkımını azaltıp kemik yapımını artırabilen bir ilaçtır. Nadir bazı olgularda hipersensivite sendromu gelişebileceğinden, cilt reaksiyonu gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi önerilir. Stronsiyum tedavisi sırasında kemik mineral yoğunluğundaki artışın önemli bir kısmı stronsiyumun kemik dokusundaki fiziksel etkisine bağlıdır. Bu yüzden kemik mineral yoğunluğundaki artışın düzeyi kırık riskindeki aynı ölçüde azalmayı göstermez (88).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Osteoporoz tedavisinde bir seçenek değildir. Çeşitli nedenlerle HRT tedavisi (Kombine östrojen/progesteron) veya tek başına östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önlediği ve kalça ve vertebra fraktürü riskini azaltabildiği gösterilmiştir. Ancak, östrojen/progesteron tedavisinin meme kanseri, venöz tromboemboli, inme ve muhtemelen koroner arter hastalığı riskini artırdığı belirlendiğinden hormon replasman tedavisi günümüzde osteoporozun tedavisinde bir tedavi seçeneği değildir. Osteoporoz dışı endikasyonlar nedeni ile alanlarda antiosteoporotik olarak da devam edilebilir. Antirezorptif tedavi endikasyonu olup bu ilaçların tolere edilememesi de HRT endikasyonudur. Tedavinin en düşük etkin dozda verilerek en fazla 5 yılda kesilmesi önerilir (86).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Raloksifen osteoporozun tedavi ve önlenmesinde kullanılan dokuya seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Östrojen reseptörü (ER) aracılığı ile bazı dokularda östrojene agonistik (kemik, lipit profili), bazı dokularda (meme, uterus) antagonistik etki gösteren bir grup bileşiktir (95). Kemik mineral yoğunluğunu artırarak, vertebra kırık riskini azaltabilir. Verebra dışı kırık riski üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Raloksifen aynı zamanda meme kanseri riskini azaltabilir ve endometriyum hiperplazisi veya vajinal kanamaya neden olmaz, ancak venöz tromboemboli riskini artırır.

Raloksifenin tromboembolik olay riskini ve postmenopozal kadınlardaki sıcak basması gibi vazomotor semptomları artırabileceği hasta seçiminde göz önünde

bulundurulmalıdır. Raloksifen tedavisi fragilite kırığı olmayan ve yüksek invazif meme kanseri riski olan postmenopozal osteoporozlu kadın hastalarda bisfosfonatların tolere edilemediği durumlarda alternatif tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Tedavinin 8 yıla kadar verilmesi mümkündür (86).

Kalsitonin

Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi daha düşük olup kırık önleme açısından bisfosfonatlar ve paratiroid hormonu ile karşılaştırıldığında olumlu fakat daha zayıf etkiye sahiptir. Akut kırıklarda analjezik olarak ağrı tedavisi olarak oldukça etkindir (86).

Parathormon (PTH)

Paratiroid hormonun endojen suprafizyolojik dozda salınımı kortikal kemikte kayba neden olurken; aralıklı düşük doz PTH tedavisi, kemikte osteoblast aktivitesini arttırmakta, kemik formasyonu stimüle ederek vertebra ve kalça KMY'sini arttırmaktadır (96). PTH'nin hücresele düzeyde etki mekanizması antirezorptif ajanlardan farklıdır. Antirezorptif ajanlar rezorpsiyonu inhibe ederken aynı zamanda formasyonu da inhibe ederler. PTH ise kemik formasyonunu stimüle ederek kemik turnoverini artırır. Paratiroid hormon tedavisi önerilen hasta grubu; ileri osteoporozu ve buna bağlı kırığı olan, daha önceki osteoporoz tedavilerinden fayda görmeyen ya da bunları kullanamayacak durumda olan ve ileri osteoporozu olan hastalardır.

Günümüzde PTH'nin iki formu tedavide kullanılmaktadır:

1. PTH 1-34 (teriparatid): PTH'nin ilk 34 aminoasidinden N terminal parçasından oluşur, ABD ve Avrupa'da kadın ve erkek osteoporoz tedavisinde endikasyonu vardır. Ayrıca bazı ülkelerde sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı osteoporoz tedavisinde de endikasyonu bulunmaktadır. Önerilen tedavi dozu subkütan 20 µg/gündür.
2. PTH 1-84: PTH'nin tüm aminoasitlerini içermektedir. Avrupa ülkelerinde ve kadınlarda endikasyonu bulunmaktadır. Önerilen tedavi dozu 100 µg/gündür. Postmenopozal osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisi sonrası vertebral ve vertebra dışı kırık riskinde azalma olduğu ve tüm vücut KMY değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (97). 18-24 ay süre ile teriparatid uygulamasının, vertebra dışı kırıkları azaltmaya yönelik etkisinin tedavi sonlandırıldıktan sonra 30 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir (98).

Paratiroid hormon tedavisi sonrası en sık görülen yan etkiler arasında; bulantı, bacak krampları, baş ağrısı gelmektedir. Serum Ca^{+2} değeri normal olan hastalarda, enjeksiyonu takiben 4-6 saat içinde bazal seviyeye göre hafif ve geçici Ca^{+2} değerinde görülen yükselme, 16-24 saat sonra normal seviyeye dönmektedir. PTH tedavisi sonrası idrar Ca^{+2} atılımında artış gözlenmekle birlikte hiperkalsiüri insidansı plaseboya göre fark göstermemektedir. Bu nedenle akut veya yakın zamanda ürolitiazis tanısı olan hastalarda PTH tedavisi kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar yakın takip edilmelidir. Ayrıca PTH tedavisi sırasında geçici ortostatik hipotansiyon geliştiği de rapor edilmiştir (99). Rat modellerinde yüksek doz teriparatid (insanlarda uygulanan dozun 3-60 katı) tedavisinin osteosarkoma neden olduğu belirtilmiştir (100). Ancak insanlarda böyle bir etkiye rastlanmamıştır.

Parathormon tedavisinin kontrendikasyonları arasında hiperkalsemi, hiperparatiroidi, primer osteoporoz dışında bir metabolik kemik hastalığı olması (hiperparatiroidizm, Paget hastalığı gibi), açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliği (Paget hastası olma ihtimali yüzünden bu ilaç uygulanmaz) primer kemik tümörü ya da ya da kemik metastazı ve radyoterapi tedavisidir. Paratiroid hormon tedavisi kesildikten sonra çoğunlukla ilk bir yıl içinde kemik kaybında artış gözlenmektedir. Bu nedenle PTH sonlandırıldıktan sonra tedaviye antirezorptif bir ajanla (alendronat) devam edilmesi KMY değerinin korunması ve iyileştirilmesinde önemli rol üstlenmektedir (101). Buna karşın PTH tedavisine başlamadan önce alendronat tedavisi alan hastalarda kemik turnoverında azalma, PTH kullanımına bağlı KMY cevabında 3-6 aylık bir gecikme olduğu bildirilmiştir (102).

2.3. Osteoporoz Tedavisinde Gelecek

Yaşlanan bir populasyon ile osteoporozun, özellikle postmenopozal osteoporozun, tıbbi ve sosyoekonomik etkisi daha da artacaktır. Osteoporozlu bir hastanın yaşam boyu kırık yaşama riski %40 kadar yüksektir. Kırık ve kırığı izleyen mobilite kaybı ve kendi kendini idare edebilme yeteneğinin azalması hayat kalitesinde büyük bir düşüşe sebep olmaktadır. Ek olarak, kalça ve omurların osteoporotik kırıkları 1 yıl boyunca %20'lik bir mortalite gösterir; çünkü hastaneye yatış gerektirir ve pnömoni ya da kronik immobilizasyona bağlı tromboembolik hastalık gibi diğer komplikasyonlar için de artmış riske sahiptir. Osteoporozda ilaç tedavisinde en önemli amaç kırıkların önlenmesidir. Bunun yanı sıra osteoporotik

hastalarda kemik mineral yoğunluğunun korunması ve artırılması, osteoporotik kırık sonucu gelişen semptomların azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması da önemlidir. Kemiği oluşturan osteoblastlar ve rezorbe eden osteoklastlar arasındaki iletişime moleküler bakış açısının, kemik biyolojisinin ve osteoporoz etyopatogenezinin detaylı bilinmesi yeni tedavi ajanlarının tanımlanmasını sağlayabilir (103). Osteoporozda gelecek ideal tedavi ajanını bulmaya odaklanmaktadır. İdeal tedavi ajanının özellikleri şu şekildedir:

- Çeşitli iskelet bölgelerinde (vertebra, vertebra dışı, kalça) kırıklara karşı etkinlik
- Yüksek güvenlik sınırları (iskelet ve iskelet dışı)
- Uygulama yolu ve tedavi aralığı hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırmalı
- Diğer medikal sorunlar için verilen ilaçlarla uyum
- Karşılabilir maliyet

Araştırmalar, aşağıdaki ajanlar üzerine yoğunlaşmaktadır (104):

1. Osteoblast, osteoklast ve osteositleri etkileyerek remodelasyon siklusunu hedef alan ajanlar
2. Hücre fonksiyonu ve gen transkripsiyonu için önemli sinyal yollarını kontrol eden moleküller

Osteoporoz tedavisinde en umut verici ajanlar şu şekildedir:

- Denosumab
- Katepsin K inhibitörleri (Odanasatib, Balisatib)
- Sklerostine karşı monoklonal antikolar
- Teriparatid transdermal bant PTH (1-34)
- PTHrP

Çok sayıda yeni anti osteoporotik bileşiğin ileri klinik çalışmalarda değerlendirilmesiyle gelecek yıllarda mevcut ilaç sayısı hızla artacaktır. Mevcut antirezorptif ajanlar etkindir; ancak bazılarının yan etkiler, komorbiditeler ve yetersiz uzun süreli kompliyans nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur (104). Teriparatidin klinik uygulamaya yakın zamanda girişiyle hastaların anabolik bir terapiyle tedavi edilmesi de mümkün olmuştur. Yeni ilaçların birçoğunda etkinlik ve daha rahat uygulama yolları tedavinin uzun süreli devamını sağlayabilmektedir. Kalsiyuma duyarlı reseptörü ve Wnt/ β -katenin sinyal yolunu spesifik olarak aktive eden yeni anabolik

ajanlar teriparatid ile tedaviye eklenebilecek veya onu tamamlayabilecek anabolik ajanlar olarak potansiyel taşımaktadırlar (104). Özellikle de sklerostine karşı oluşturulmuş monoklonal antikolar ile inaktivasyon yapmak en etkili yöntemdir çünkü sklerostin neredeyse tamamen osteositler tarafından eksprese edilen tek WNT yolağı bileşenidir (105).

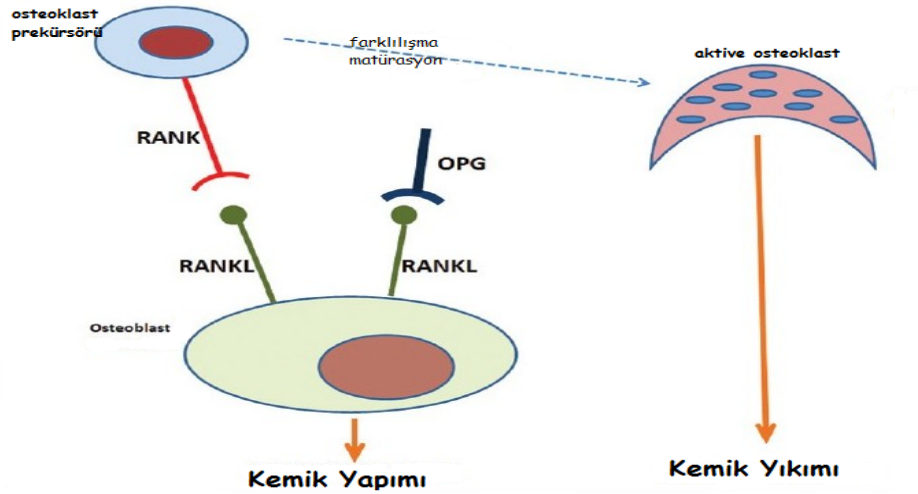
2.3.1. RANK, RANKL, OPG sistemi ve Denosumab

'Kemik rezorbsiyonunun uyarılması osteoblastik ve osteoklastik sıra hücrelerin arasındaki etkileşimi gereksinir' kavramı yıllar önce ileri sürülmüştür ancak bunun moleküler mekanizması yeni aydınlatılabilmistir.

1. OPG: Başlangıçta 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptittir. Daha sonra 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözümlü bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNF-R) süper ailesinin bir üyesi olup TNF-R süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG; osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. Onun kemik dokudaki biyolojik etkileri, RANK/RANKL'in etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller (Şekil 2.9-2.10). Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (106).

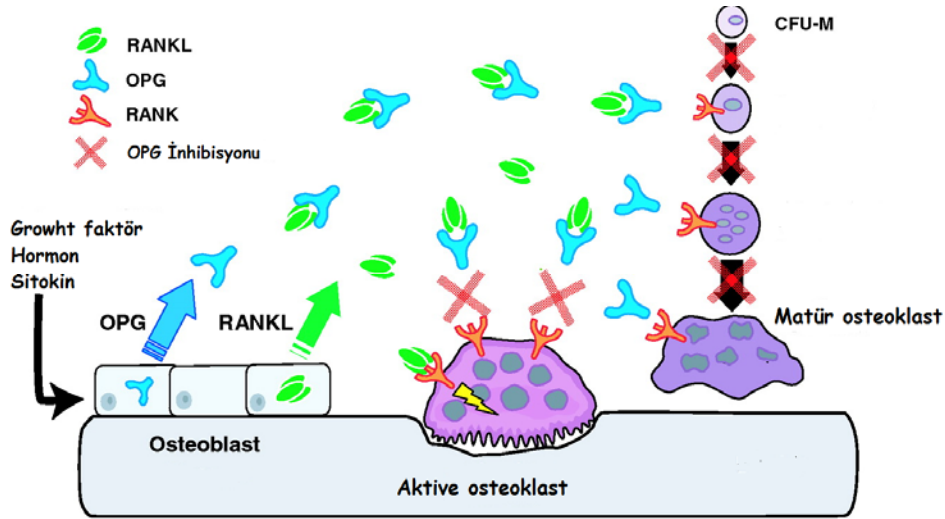
Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17 β -östradiol bunlardan birkaçıdır. Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, PTH, PGE-2 ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ise OPG sentezini inhibe ederler (106). OPG'nin sentezi, aynı zamanda osteoblastlarda osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyali ile de düzenlenmektedir (107).

2. RANKL: Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. RANKL osteoklast farklılaşma faktörü (ODF), osteoprotegerin ligand (OPGL), TNF ilişkili aktivasyonca



Şekil 2.9. OPG-RANK-RANKL ilişkisi.

indüklenmiş sitokin (TRANCE) ve TNF süper ailesi olarak da isimlendirilmektedir. 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözümlenir iki formdan oluşmuş 317 amino asitlik bir peptittir. Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL sentezlenmesi, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu uyaran pek çok faktör ile uyarılır. RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır. Bu uyarılma sonucu öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmelerini sağlar (Şekil 2.10) (108,109).



Şekil 2.10. Osteoklast aktivasyonu.

RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozunun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir (108). Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilirler ve RANKL sentezini indükleyen pek çok faktör osteoblastlarda OPG sentezini de düzenler. Genellikle RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte. OPG/RANKL oranını azaltan glukokortikoidler, FGF-2, PTH, OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır. IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF- α gibi bazı sitokinler, PGE 2, pek çok mezenkimal transkripsiyon faktörü ve 1,25 (OH) $_2$ vitamin D3 gibi pek çok faktör kemik rezorpsiyonuna sebep olurken, OPG/RANKL oranını artıran östrojen (osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırır ve RANKL sentezini inhibe eder) ve TGF- β (OPG sentezini artırır) antirezorptif etki gösterir (108,109).

3. RANK: Hücre dışı kısmı 28 amino asitlik sinyal peptid olan RANK, 21 amino asitlik kısa transmembran ve geniş sitoplazmik kısımları ile toplam 616 amino asitlik bir transmembran proteindir. Pre-osteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; makrofaj ve monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (110,111). Özetle; RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast

aktivasyonu ve farklılaşmasını başlatmakta, rezorpsiyonu arttırmaktadır. RANKL aktivitesi OPG tarafından inhibe edilmektedir. OPG ve RANKL reseptöre birlikte bağlanırsa, RANK ve RANKL arasındaki etkileşim ve osteoklastik farklılaşma inhibe olmaktadır. RANKL (Nükleer faktör-kappa β ligand aktivasyonu için reseptör)'ün osteoklastogenezisteki önemli rolü bunu aşırı kemik kaybı ile giden hastalıklarda primer hedef haline getirmiştir.

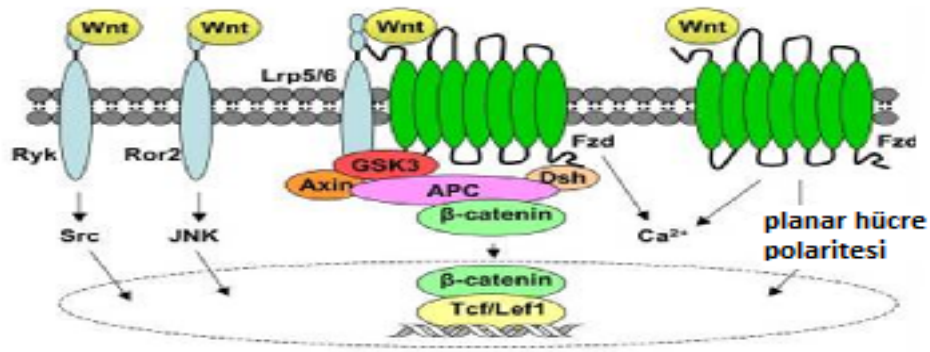
Denosumab RANKL'a karşı insan monoklonal antikorudur. RANKL'a karşı yüksek spesifite ve afinitesi vardır. Tamamlanmış Faz-3 çalışmalarla tüm deneysel bileşikler içinde en gelişmiş olduğu söylenebilir (112). Avrupa'da osteoporoz onayı; ABD'de ise osteoporoz ve kemik metastazında onayı vardır (113). Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (FREEDOM) 6 ayda bir 60 mg olarak subkutan yolla verilen denosumab 3 yılda yeni radyografik vertebral kırık riskini %68, kalça kırıklarını %40 ve non-vertebral kırıkları %20 oranında azaltmıştır (114). Multipl ve/veya şiddetli vertebra kırığı olanlar, ≥ 75 yaş ve femoral boyun T skoru -2.5 SD veya daha düşük olanlar kırık açısından yüksek riskli olarak tanımlandığında denosumabın bu grupta da etkili olduğu gösterilmiştir (115). Denosumab ilk basamak ilaç olarak düşünülebilir. Ek olarak, IV bisfosfonatlara bir alternatif olabilir, oral bisfosfonatlar kullanılmadığında da kullanılabilir. Renal bozukluğu olanda doz ayarlaması gerekmez de, ileri renal yetmezliği olanlar (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve kronik hemodiyaliz hastaları hipokalsemi gelişimi açısından daha fazla risk altındadırlar (112).

2.3.2. Wnt (Wingless) Antagonist İnhibitörleri ve Antikor Tedavileri

Son zamanlarda osteoporozun moleküler temeli üzerine yapılan çalışmalar ile LRP5/Wnt sinyalleyici yolunun yeni tedavi stratejilerinin gelişmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. β -kateninin Wnt'ye bağımlı nükleer birikimi osteoblastik diferensiyasyon ve kemik formasyonunun temel tetikleyicisidir. Wnt sinyalinin endojen inhibitörleri olan sklerostin ve DKK-1 osteoblastik kemik formasyonunu geliştirecek potansiyel terapötik hedeflerdir ve klinik araştırmalardan geçmektedirler (116). Bu bilgiler eşliğinde en fazla umut vaad eden tedaviler arasında Wnt sinyalizasyonunu endojen inhibitörleri olan Dickkopf proteinleri, sklerostin ve β -katenin fosforilasyonunu sağlayan glikojen sentaz kinaz-3 β 'yi inhibe eden ajanlar yer almaktadır.

2.4. Wnt (Wingless) Sinyal Yolağı

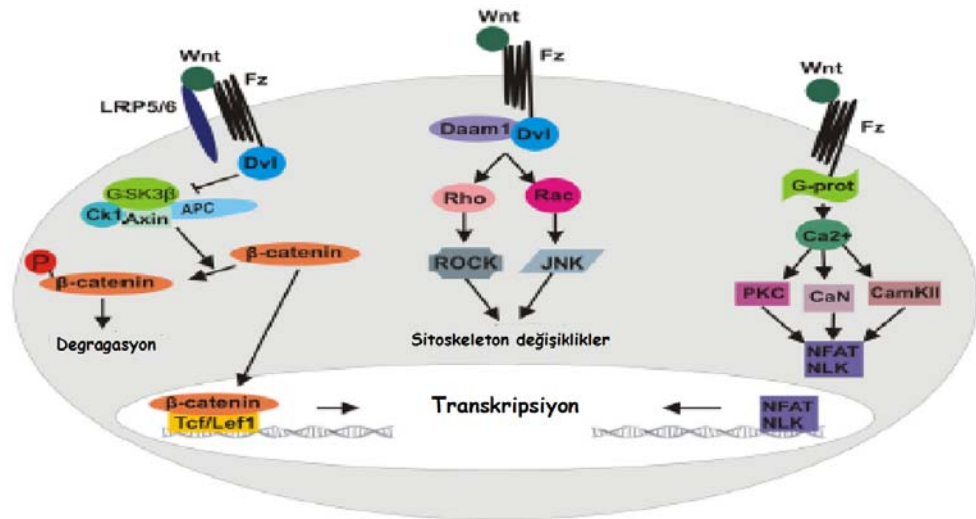
Wnt sinyal yolağı kemik de dahil olmak üzere birçok doku ve organın gelişiminde önemli olup dokuların embriyogenezi, organogenezi, postnatal gelişimi ve rejenerasyonu için gereklidir. Wnt sinyalizasyonu özellikle kemik homeostazı için önemlidir (117). Wnt proteinleri sistein aminoasiti bakımından zengin olan gen ekspresyonunu, hücre proliferasyonu ve göçünü kontrol etmek için hücre yüzeyi reseptörleri tarafından yönetilen, sinyal iletim yollarını aktive eden, salgılanabilir glikoproteinlerdir. İnsanlarda ve farelerde 19 adet Wnt proteini tanımlanmıştır. Wnt sinyal yolağı etkilerini 10 adet Frizzled reseptöründen birisi ile ve gerekli ise de bu reseptörlere LDL reseptör ilişkili protein 5 ve 6 (LRP5 - LRP6) gibi ko-reseptörlerin eklenmesiyle gösterir (Şekil 2.11) (118).



Şekil 2.11. Wnt sinyal ileti yollarının aktivasyonu – Hoepfner ve ark.(118)' dan alınmıştır.

Wnt proteinleri ayrıca Frizzled reseptörü dışında ‘tirosin kinaz benzeri reseptöre (Ryk) ve orphan reseptörü 2 benzeri tirosin kinaz reseptörüne (Ror2) de bağlanarak, Src ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolları gibi çok sayıda sinyal iletim yollarını stimüle eder (Şekil 2.11). Wnt proteinleri, β-katenin düzeylerini etkileyip-etkilememe özelliğinden dolayı "kanonik" (Wnt 1, 3a, 8, 10b) ve “kanonik olmayan” (Wnt 4, 5a, 11) proteinler olarak sınıflandırılmıştır. Kanonik olmayan Wnt yolağı; planar hüce polarite yolağı, kalsiyum yolağı, Src ve JNK yolağı gibi sinyal iletim yollarını içerir (Şekil 2.12) (118,119). Kanonik Wnt/β-katenin yolağı ise, osteoblastlarda ayrıntılı biçimde incelenmiştir ve yolağın osteoblast işlevini

düzenlemedeki kritik rolünün ortaya konması özel önem taşımaktadır. Çünkü hayvan ve in vitro çalışmaları göstermektedir ki, Wnt sinyal yolağı osteoblast farklılaşması ve işlevi için çok önemlidir ve Wnt sinyalizasyonunun kemik üzerindeki etkileri esas olarak kanonik yolla düzenlenir (117,120). Ancak 19 Wnt proteini içinde hangilerinin bu rolde oynadığı henüz net olmasa da yapılan çalışmalarda özellikle Wnt 7b ve Wnt 10b üzerinde durulmuş ve eksikliklerinde trabeküler kemik kütlelerinin, kemik mineral dansitesinin ve serum osteokalsin seviyelerinin azaldığı görülmüştür (120). Kanonik Wnt yolağında LDL reseptör ilişkili protein 5 ve 6 (LRP5-LRP6) Wnt'nin ko-reseptörleri olup, Wnt reseptörü olan Frizzled reseptörü ile etkileşir. Wnt ligandı membranda bulunan reseptör ve ko-reseptörüne bağlandığında içerisinde glikojen sentaz kinaz 3' ün de bulunduğu destrüksiyon kompleksini inhibe

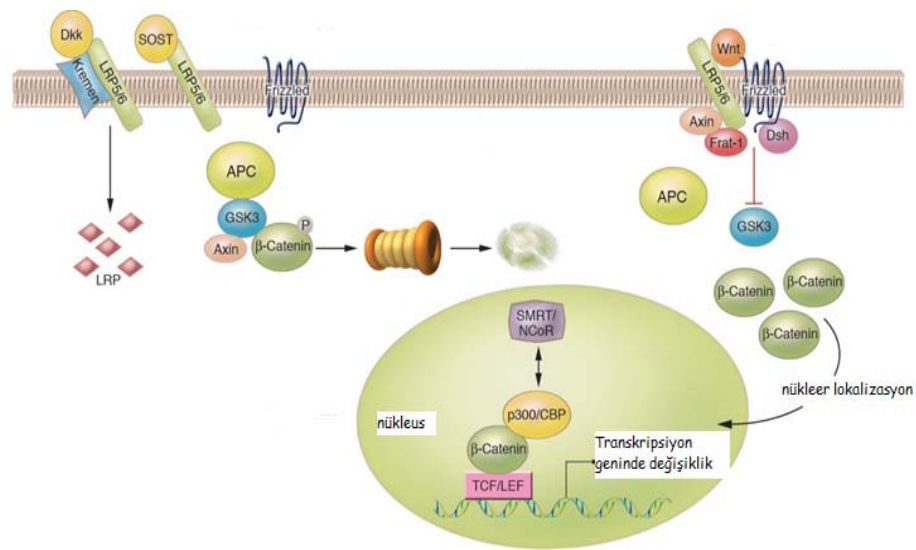


Şekil 2.12. Kanonik ve non kanonik wnt sinyal ileti yolakları-Boudin ve ark.

(119)' dan alınmıştır.

ederek β -kateninin parçalanmasını engeller. Stabilize olan β -katenin ise nükleusa giderek, runt-ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) gibi hedef genlerin ekspresyonunu aktive eder ve osteoblast farklılaşmasını sağlar (Şekil 2.13) (117,120). Wnt/ β -katenin sinyalinin kemik oluşumu üzerindeki fonksiyonu, sklerostin, DKK-1 ve salgılanmış Frizzled ilişkili protein (secreted frizzled related proteins) (sFRP) de dahil olmak üzere Wnt antagonistleri ile düzenlenir. DKK-1, Lrp5/6 ve Kremen 1 ve 2 proteinleri ile üçlü protein kompleksi oluşturarak Wnt

reseptörünün plazma membranından endositozla temizlenmesine neden olarak Wnt sinyal iletim yolağını engellerken; sklerostin Wnt reseptör kompleksinin bir alt ünitesine bağlanıp Wnt ile reseptör ilişkisini bozarak bloke eder. sFRP ise Wnt proteinlerine bağlanarak tüm Wnt yolağını inaktive eder. Dolayısıyla glikojen sentaz kinaz 3 aktif hale gelir ve β -katenini fosforilleyerek parçalanmasına neden olur (Şekil 2.13). Dolayısıyla bu moleküllerin osteoporoz etyopatogenezinde rol aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve bu moleküller osteoporoz tedavisinde yeni ajanların geliştirilmesine ışık tutmuştur (117,120,121).



Şekil 2.13. Kanonik wnt sinyal yolağının aktivasyonu ve inhibisyonu-
Krishnan ve ark.(120)' dan alınmıştır.

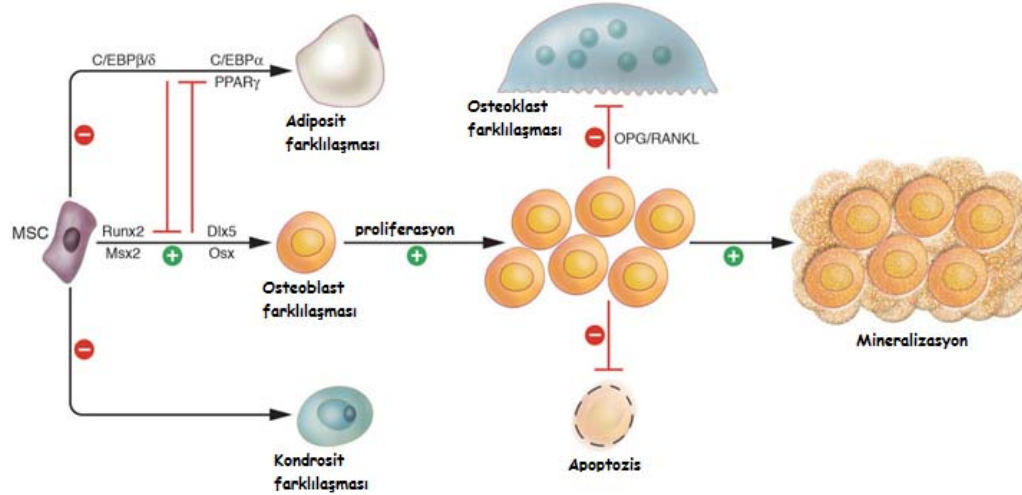
Sklerostin, SOST geninin bir ürünüdür. Özellikle kemik dokusunda eksprese edildiği görülen sklerostin ağırlıklı olarak ağırlıklı olarak osteositler tarafından salgılanmakla birlikte preosteoklastlar tarafından da salgılanmaktadır. Osteositlerde sklerostin sentezlenmesinin ve serum seviyelerindeki artışın en önemli düzenleyicisi kemik üzerindeki mekanik yüklenmedir. Hareketsizlik (immobilizasyon) yüksek SOST seviyeleri ve azalmış kemik oluşumu ile ilişkilidir. Bu bulgu insanlarda mekanik yükün kalkması ile kullanılmaya bağlı osteoporoz arasındaki en önemli bağlantının SOST olduğunu doğrulamaktadır (105). Osteoid mineralizasyonunun başlangıcındaki osteositler tarafından salgılanan sklerostinin, temel çok hücreli birimin aşırı dolmasını engellemek üzere osteoblastlar üzerinde negatif bir geri

bildirim yaparak osteoblastlar tarafından oluşturulan kemik oluşumunu engellediği öne sürülmüştür. Dolayısıyla, sklerostinin engellenmesi osteoporoz ve kemik kaybı ile ilişkili diğer iskelet sistemi hastalıkları için tedavisel bir potansiyele sahip olabilir. Gerçekten de, antikör aracılığıyla gerçekleşen sklerostin engellenmesi iyi tolere edilmiş ve hem bir sıçan modelinde hem de sağlıklı erkekler ve menopoz sonrası kadınlarda anlamlı kemik anabolik etki göstermiştir (122). SOST genindeki fonksiyon azaltan mutasyonlar, ilerleyen kemik kalınlaşması ve hiperostotik iskelet ile karakterize otozomal ressesif bir hastalık olan 'sklerosteosis' e neden olurken SOST genindeki delesyon da yine yüksek kemik kütlesiyle karakterize otozomal ressesif bir hastalık olan 'Van Buchem' e yol açar. Sklerostin de DKK-1' e benzer olarak Lrp5/6' ya DKK-1'in bağlandığı bölgeden farklı bir bölgeye bağlanarak Wnt/ β -kateninin yolağını antagonize eder. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar sklerostinin Wnt' den bağımsız sinyal iletim yolları aracılığıyla da etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (118).

Wnt/ β -kateninin sinyalizasyonu, kemik morfojenik proteinleri ile birlikte preosteoblast replikasyonunu stimüle ederek, farklılaşmayı indükleyip mineralizasyonu artırarak, osteoblast ve osteositlerin apoptozunu inhibe ederek kemik kütlesini artırır. Standart Wnt yolağı aynı zamanda mezenkimal kök hücrelerin farklılaşmasını belirlemede de önemli rol oynamaktadır ve progenitör hücrelerin osteoblast hücrelerine farklılaşmasını artırırken adipositlere ve kondrositlere farklılaşmasını inhibe eder. Kemik iliği yağ içeriği ile kemik kırıkları arasındaki pozitif korelasyon göz önüne alındığında bu durum klinik önem taşıyabilir. Buna ek olarak, Wnt/ β -katenin sinyali, OPG/RANKL oranını artırarak osteoklastların farklılaşmasını da inhibe eder ve kemik rezorpsiyonunu azaltabilir (Şekil 2.14) (120).

Wnt sinyal yolağı PTH'nın kemik üzerindeki anabolik etkisine de aracılık eder. Mikro-dizi analizi, PTH tedavisinin hem in vitro, hem de in vivo olarak Wnt sinyal genlerini düzenlediğini ortaya koymuştur (123). PTH tedavisi doz ve zaman bağımlı bir şekilde Wnt sinyalinin anahtar faktörü olan β -kateninin artırmaktadır (124). PTH'nın β -katenini stimüle etme mekanizmaları, protein kinaz A ve C yollarından oluşmaktadır. Bu yolların aktivatörlerinin hepsi, β -katenin ekspresyonunu artırır (125). PTH'nın β -katenin sinyalizasyonunu kolaylaştıran bir diğer mekanizma da, glikojen sentaz 3 kinaz inaktivasyonu ile gerçekleşir (126). Ayrıca, son veriler, PTH

reseptörü PTH1R'nin, Wnt yardımcı reseptörü Lrp 6 ile etkileşmekte olduğunu ve böylece Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunu aktive ettiğini göstermektedir (124).



Şekil 2.14. Wnt/ β -katenin yolağının kemik üzerindeki etkileri-Krishnan ve ark. (120)' dan alınmıştır.

PTH1R, Wnt/ β -katenin sinyalini Lrp 6'den bağımsız olarak ayrıca Frizzled reseptörünün Wnt/ β -katenin sinyalizasyonun etkinleştirebilmesi için gerekli adaptör proteinin parçalanmasını sağlar. Wnt/ β -katenin sinyalizasyonun PTH tarafından aktivasyonu, yalnızca osteoblastların farklılaşmasını ve kemik oluşumunu harekete geçirmekle kalmaz, aynı zamanda osteoklastojenezi de indükler (127). Kanonik Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunun yanı sıra, PTH, aynı zamanda, kemikte kanonik olmayan Wnt sinyalizasyonunu da etkinleştirmektedir. PTH tedavisi, kanonik olmayan Wnt ligandı Wnt 4'ün osteoblastlarda ekspresyonunu uyarır (123). PTH'nın kemikte Wnt sinyalizasyonunu doğrudan düzenlemesine ek olarak, PTH aynı zamanda, Wnt sinyalini Wnt antagonistleri aracılığıyla dolaylı olarak da regüle eder. Son zamanlarda, sklerostinin, PTH'nın kemikteki anabolik etkisine dâhil olduğu gösterilmiştir. Hasta çalışmaları, serum sklerostin düzeylerinin, PTH düzeyleri ile negatif korelasyonu bulunduğunu göstermiştir (128). Aralıklı PTH terapisi, hastalardaki sklerostin düzeylerini azaltmaktadır. Hayvan çalışmaları, sklerostinin kemikte PTH için bir hedef olduğunu onaylamaktadır. Bu veriler, PTH'nın anabolik etkileri arasında, sklerostinin baskılanması bulunduğunu göstermektedir (129). Tüm

bu çalıřmalar, sklerostinin kemik oluřumunu uyarmak için umut verici bir hedef olabileceđini dūřündürmektedir. Nitekim, kemik oluřumunu geliřtirmek için sklerostin antikorları kullanılarak yođun bir çalıřma sūrdūrūlmektedir. Buna ek olarak, sklerostin antikor tedavisi, sadece kemik kaybı durumunda kemik oluřumunu artırmakla kalmaz aynı zamanda, kırık iyileřmesini de hızlandırır ve kırık olmayan kemiklerde de kemik kūtesini artırır. Tūm bu veriler, sklerostin antikorunun osteoporoz tedavisi ya da kırık iyileřmesi hızlandırmak için uygun bir ajan olduđuna iřaret etmektedir (130,131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 23.11.12 tarihli, 2012/289 sayılı kararı ile onaylanmış ve ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu' nun (proje no: 2201311D05) desteğiyle yapılmıştır.

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 40 yaş üstü postmenopozal 84 kadın dahil edildi. Çalışma kapsamında 2 grup oluşturuldu, bunlar:

1. Grup: Osteoporozu (OP) olan hastalar (n=61).
2. Grup: Kontrol grubu (n=23)

OP grubu; Dünya Sağlık Örgütü'nün OP tanımlamasına göre L1-L4 ortalaması, femur boynu (FN) veya femur total (FT) T skoru değerlerinden en az birisinin -2.5 standart sapmadan fazla olan hastalardan, kontrol grubu ise osteoporozu olmayan bireyler tarafından oluşturuldu. Katılımcılara çalışmamıza dair bilgi verildi ve kendilerinden yazılı onam alındı. Çalışma grubumuzda 23 kadında bisfosfonat ilaç (ibandronik asit) ve kalsiyum+D vitamini, 13 kadında teriparatid (parathormon) ve kalsiyum+D vitamini, 23 kadında antihipertansif ilaç, 8 kadında tiroid hormonu kullanımı mevcuttu. Kontrol grubunda ise 4 kadında antihipertansif ilaç, 5 kadında tiroid hormonu kullanımı vardı. OP grubundaki hastaların 25 tanesi yeni tanı almış ve daha önce herhangi bir osteoporoz tedavisi almamıştı. 23 tanesi 1 yıldır ibandronik asit tedavisi, 13 tanesi de 1 yıldır parathormon tedavisi görüyordu. Bu yüzden ilaç etkisini azaltabilmek ve ilaçların etkilerini de görebilmek açısından OP grubu kendi arasında tekrar 3 gruba ayrıldı.

G1: İbandronik asit (İband. A) tedavisi alan hastalar (3mg/3ay iv)(n=23)

G2: Teriparatid (TPTD) tedavisi alan hastalar (20µg sc/gün)(n=13)

G3: Yeni osteoporoz tanısı alan henüz osteoporoz tedavisi başlanmamış hastalar (Yeni tanı) (n=25)

Çalışmaya 40 yaş üstü, sigara ve alkol kullanmayan, kronik karaciğer ve böbrek yetersizliği, malign hastalıkları (multiple myelom, lösemi, yaygın karsinom vb.), kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkları (Romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), endokrin hastalıkları (pr. hiperparatiroidizm, diabetes mellitus) ve osteoporoz

tedavisi dışında kemik metabolizmasını etkileyebilecek, sekonder osteoporozu neden olabilecek kronik ilaç kullanımı (heparin, glukokortikoid, antikonvülzanlar, metotreksat vb) olmayan bireyler dahil edildi. Çalışmadan 1 yıldan daha az bir süredir menopoza girmiş olanlar, stroke veya demanstan dolayı fiziksel aktivitesi sınırlı olanlar dışlandı. Tiroid hormonu kullanan hastaların tiroid fonksiyon testlerinin normal olmasına dikkat edildi ve bozuk olanlar dışlandı.

Önce anamnezleri alınan katılımcıların, fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boyları (cm), bir baskül ile vücut ağırlıkları (VA, kg) ölçüldü. Bireylerin vücut kitle indeksleri (VKİ) (VA/boy^2) hesaplandı. Yine tüm gruplardaki bireylerde DSÖ'nün FRAX skorlama sistemi kullanılarak 10 yıllık kalça kırık riski hesaplandı.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası ve periferik venden herhangi bir koruyucu veya antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Kan örnekleri alındıktan sonraki 30 dakika içinde oda ısısında 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serumdan aynı gün açlık kalsiyum (Ca^{+2}), fosfor, alkalen fosfataz (ALP), magnezyum (Mg^{+2}), östradiol (E2), parathormon (PTH), osteokalsin (OC) çalışıldı; sonra kalan serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 ve 25(OH) D çalışılmak üzere 3'e ayrılarak $-80^{\circ}C$ 'de analiz yapılacak zamana kadar saklandı.

Katılımcıların kemik mineral yoğunluğu, kanlarının alındığı gün Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Hologic 4500N QDR cihazı kullanılarak DEXA yöntemi ile ölçüldü ve sonuçlar, santimetre kare başına gram cinsinden ifade edildi.

3.1.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplanması

Obezite ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanıldı. Çalışmaya alınanlarda $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak, $VKİ = 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise normal kabul edildi.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

3.1.2. Kalça Kırık Riskinin Hesaplanması

DSÖ tarafından geliştirilmiş olan FRAX^R yazılımı ile (Türkiye için özel olan FRAX modelinde) bireylerin 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 öyküsü, alkol tüketimi (günde 3 birim veya daha fazla) varsa femur boynu KMY değeri (g/cm²) girilerek 10 yıllık kalça kırığı riski hesaplandı. Lorenc ve ark. (11)'nin osteoporoz yönetimi ile ilgili yaptığı çalışmalar esas alınarak bireyler kalça kırığı için <%5 ise düşük risk, %5-10 arası orta risk, >%10 ise yüksek risk olarak belirlendi. Ancak >%10 yüksek riskli grupta az sayıda birey olmasından dolayı hastalar <%5 düşük risk ve >%5 yüksek risk olarak 2 gruba ayrıldı.

3.2. Yöntemler

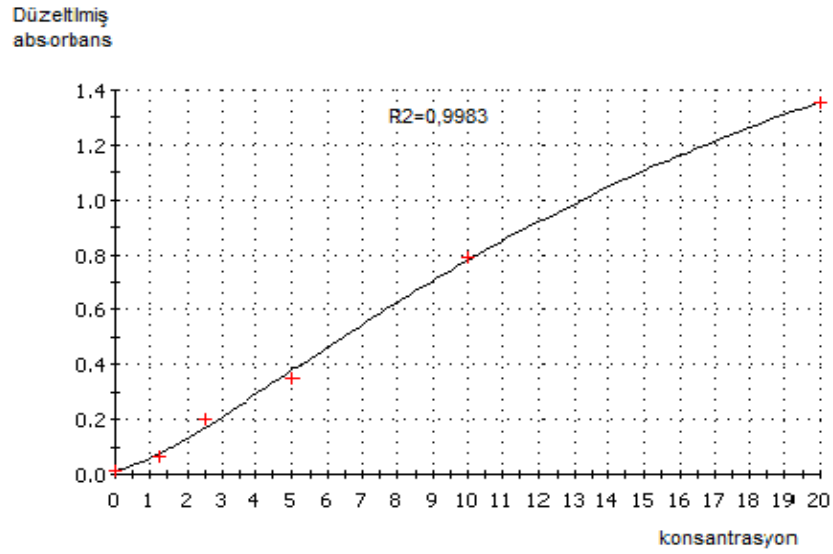
Serum Ca²⁺, fosfor, Mg²⁺ düzeyleri Roche modüler cihazında kolorimetrik end-point okuma yöntemiyle, ALP ise enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum PTH ve E2 düzeyleri Roche E-170 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile, OC ise Siemens İmmulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntem ile ölçüldü.

3.2.1. Serum OPG Düzeyi Ölçümü

Serum OPG düzeyleri Biomedica (Viyana, Avusturya) İnsan ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay) kitiyle ölçüldü.

Öncelikle, anti-insan OPG poliklonal keçi antikoru kaplı kuyucuklara 150 µl assay buffer, 20 µl standart, kontrol ve hasta serumları, 50 µl de biyotinlenmiş anti OPG antikoru pipetlenip 4 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Yıkama basamağından sonra streptavidin ile konjuge horseradish peroxidase (HRP) konjukattan 200 µl kuyucuklara eklenip 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Son yıkama basamağından sonra 3,3',5,5'-tetrametil benzidin içeren substrattan 200 µl eklendi. 30 dakika karanlıkta oda ısısında inkübasyondan sonra 50 µl stop solüsyonundan pipetlenip 450 nm' deki optik dansite mikropate okuyucu ile ölçüldü.

Kitin saptama sınırı 0.07 pmol/l, ölçüm aralığı 0-20 pmol/l, intra assay CV (varvasyon katsayısı) %2-3, inter assay CV %3-5 idi. Çalışmanın standart grafiği Şekil 3.1' de gösterilmiştir.



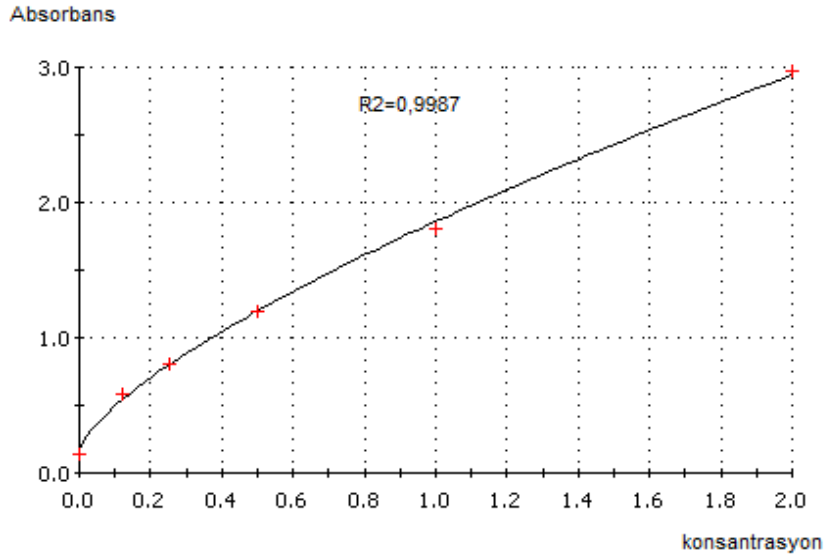
Şekil 3.1. OPG standart grafiği.

3.2.2. Serum sRANKL Düzeyi Ölçümü

Serum sRANKL düzeyleri Biomedica ampli-sRANKL (Viyana, Avusturya) İnsan ELİSA kitiyle ölçüldü.

Öncelikle, insan rekombinant OPG kaplı kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve hasta serumları, 100 µl de biyotinlenmiş anti sRANKL antikoru pipetlenip 18-24 saat oda ısısında 300-500 rpm' deki plate shaker' da inkübasyona bırakıldı. Yıkama basamağından sonra streptavidin ile konjuge alkalin fosfataz konjugattan 200 µl kuyucuklara eklenip 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Son yıkama basamağından sonra 100 µl amplifier A (tetrazolium violet içeren enzim solüsyonu) ve 100 µl amplifier B (stabilize edilmiş NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat) solüsyon) eklenip en yüksek standartın optik dansitesi 2-2.8 arasında olacak şekilde 35 dakika inkübe edildi. Ardından 50 µl stop solüsyonundan pipetlenip 490 nm' deki optik dansite mikropate okuyucu ile ölçüldü.

Kitin saptama sınırı 0.02 pmol/l, ölçüm aralığı 0-2 pmol/l, intra assay CV %3-6, inter assay CV %8-9 idi. Çalışmanın standart grafiği Şekil 3.2' de gösterilmiştir.



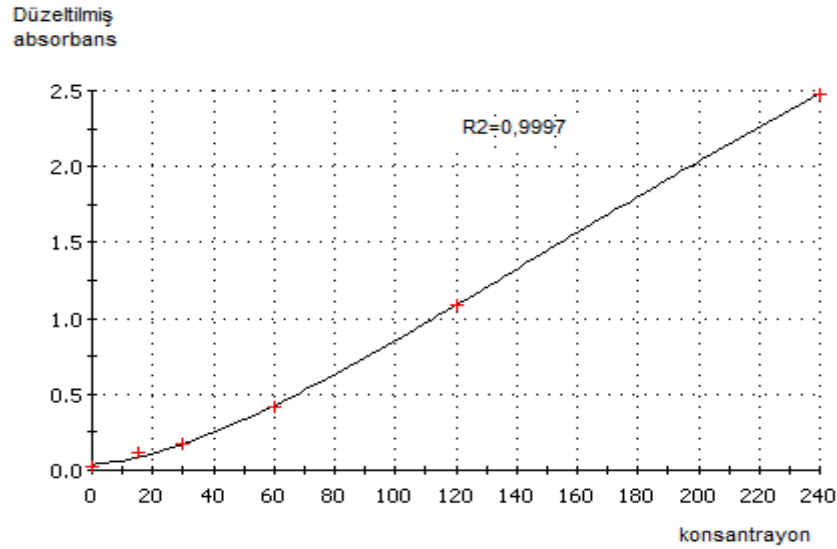
Şekil 3.2. sRANKL standart grafiği.

3.2.3. Serum Sklerostin Düzeyi Ölçümü

Serum sklerostin düzeyleri Biomedica (Viyana, Avusturya) İnsan ELİSA kitiyle ölçüldü.

Öncelikle, anti-insan sklerostin poliklonal keçi antikoru kaplı kuyucuklara 150 µl assay buffer, 20 µl standart, kontrol ve hasta serumları, 50 µl de biyotinlenmiş anti sklerostin antikoru pipetlenip 18-24 saat oda ısısında karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Yıkama basamağından sonra streptavidin ile konjuge horseradish HRP konjugattan 200 µl kuyucuklara eklenip 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Son yıkama basamağından sonra 3,3',5,5'-tetrametil benzidin içeren substrattan 200 µl eklendi. 30 dakika karanlıkta oda ısısında inkübasyondan sonra 50 µl stop solüsyonundan pipetlenip 450 nm' deki optik dansite mikropate okuyucu ile ölçüldü.

Kitin saptama sınırı 2.6 pmol/l, ölçüm aralığı 0-240 pmol/l, intra assay CV %5, inter assay CV %3-6 idi. Çalışmanın standart grafiği Şekil 3.3' de gösterilmiştir.



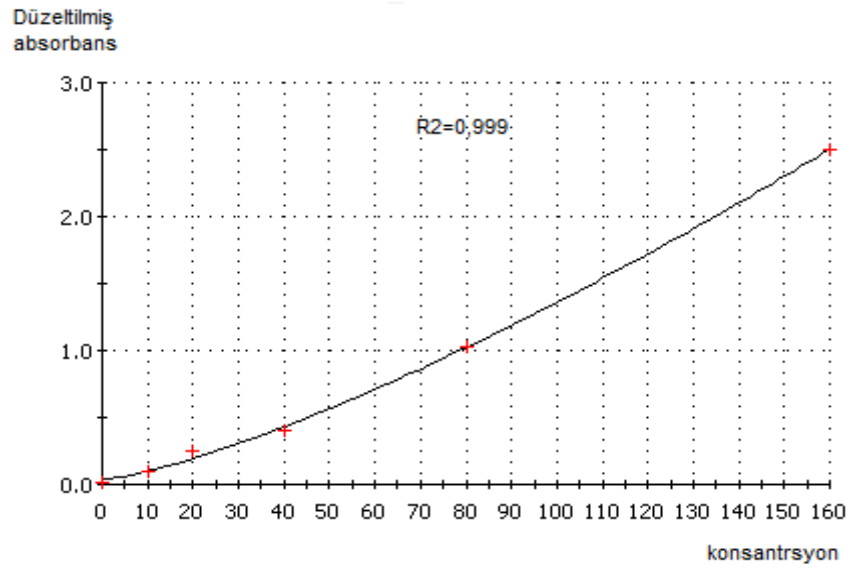
Şekil 3.3. Sklerostin standart grafiği.

3.2.4. Serum DKK-1 Düzeyi Ölçümü

Serum DKK-1 düzeyleri Biomedica (Viyana, Avusturya) İnsan ELİSA kitiyle ölçüldü.

Öncelikle, anti-insan DKK-1 monoklonal fare antikoru kaplı kuyucuklara 50 µl assay buffer, 20 µl standart, kontrol ve hasta serumları, 50 µl de biyotinlenmiş DKK-1 antikoru pipetlenip 2 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Yıkama basamağından sonra streptavidin ile konjuge HRP konjukattan 100 µl kuyucuklara eklenip 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Son yıkama basamağından sonra 3,3',5,5'-tetrametil benzidin içeren substrattan 100 µl eklendi. 30 dakika karanlıkta oda ısısında inkübasyondan sonra 50 µl stop solüsyonundan pipetlenip 450 nm' deki optik dansite mikropate okuyucu ile ölçüldü.

Kitin saptama sınırı 1.7 pmol/l, ölçüm aralığı 0-160 pmol/l, intra assay CV %3, inter assay CV %3' idi. Çalışmanın standart grafiği Şekil 3.4' de gösterilmiştir.

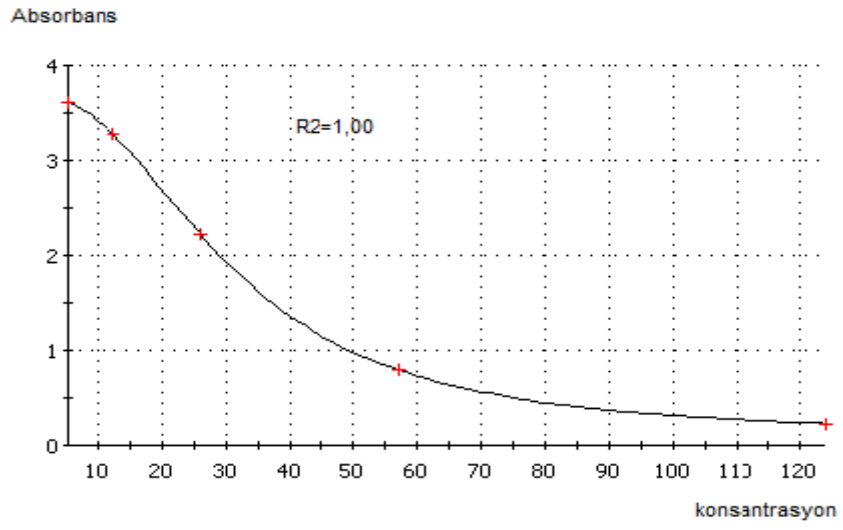


Şekil 3.4. DKK-1 standart grafiği.

3.2.5. Serum 25 OH Vitamin D Düzeyi Ölçümü

Serum 25 OH Vitamin D düzeyi Diasource 25 OH Vitamin D Total (Louvain-la Neuve, Belçika) İnsan ELİSA kitiyle ölçüldü.

Öncelikle, liyofilize haldeki standartlar ve kontroller 1 ml distile su ile sulandırılıp 15 dakika homojen olarak çözünmesi için bekletildi. Bu sırada anti 25 OH Vitamin D2 ve D3 antikoru ile kaplı kuyucuklara 50 µl standart, kontrol ve hasta serumları, 150 µl inkübasyon buffer pipetlenip 2 saat oda ısısında 300-700 rpm'de plate shaker'da inkübasyona bırakıldı. Bu sürede 22 ml konjugat buffer içine 220 µl konsantre konjugat (1/100 oranında), 110 µl konsantre HRP (1/200 oranında) eklenerek HRP konjugat çalışma solüsyonu hazırlandı. Yıkama basamağından sonra hazırlanmış HRP konjugat çalışma solüsyonundan 200 µl kuyucuklara eklenip 30 dakika oda ısısında 300-700 rpm'de plate shaker'da inkübe edildi. Son yıkama basamağından sonra 15 dakika içinde 3,3',5,5'-tetrametil benzidin içeren kromojenik solüsyondan 100 µl eklendi. 15 dakika karanlıkta oda ısısında 300-700 rpm'lik plate shaker'da inkübasyondan sonra 100 µl stop solüsyonundan pipetlendi ve 450 nm'deki optik dansite mikropate okuyucu ile ölçüldü. Kitin saptama sınırı 1.5 ng/ml, ölçüm aralığı 0-124 ng/ml, intra assay CV %2.7-5.7, inter assay CV %4.3-4.7'idi. Çalışmanın standart grafiği Şekil 3.5' de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. 25 OH Vitamin D düzeyi standart grafiği.

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 21.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere, **One Way Anova** (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey Method) ve **T testi** ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen ya da skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise **Kruskal-Wallis** (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method) ve **Mann-Whitney U** testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucuna göre, normal dağılım gösteren değişkenlere **Pearson Korelasyon**, normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise **Spearman Korelasyon** testleri yapılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise **Ki-kare** testleri uygulanmıştır. $p < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 40 yaş üstü postmenopozal 84 kadın dahil edildi. Çalışma kapsamında 2 grup oluşturuldu, bunlar:

1. Grup: Osteoporozu (OP) olan hastalar (n=61).
2. Grup: Kontrol grubu (n=23).

OP grubundaki hastaların 25 tanesi yeni tanı almış ve daha önce herhangi bir osteoporoz tedavisi almamıştı. 23 tanesi 1 yıldır ibandronik asit tedavisi, 13 tanesi de 1 yıldır parathormon tedavisi görüyordu. Bu yüzden ilaç etkisini azaltabilmek ve ilaçların etkilerini de görebilmek açısından OP grubu kendi arasında tekrar 3 gruba ayrıldı.

G1: İbandronik asit (İband. A) tedavisi alan hastalar (n=23)

G2: Teriaratid (TPTD) tedavisi alan hastalar (n=13)

G3: Yeni osteoporoz tanısı alan henüz osteoporoz tedavisi başlanmamış hastalar (Yeni tanı) (n=25)

A-Osteoporoz hastalarının ve kontrol grubunun demografik bulguları ve klinik özelliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Osteoporoz hastalarının ve kontrol grubunun demografik bulguları istatistiksel olarak incelenmiş ve Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Buna göre gruplar arasında osteoporoz tedavisi dışında ilaç kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). OP grubunda; VKİ, L1-L4 KMY, FN KMY, FT KMY değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$); menopoz süresi ise anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve klinik özellikleri.

	Grup	N	Ortalama ± SD (Median (25%-75%))	p
*VKİ (kg/m ²)	OP	61	25,6±4,5	p<0.001
	Kontrol	23	30,4±5,8	
*Menopoz yaşı (yıl)	OP	61	46,0±3,8	p>0.05
	Kontrol	23	46±3,9	
**Menopoz süresi (yıl)	OP	61	19 (8-26)	p<0.001
	Kontrol	23	6 (3-11)	
*L1-L4 KMY (g/cm ²)	OP	61	0,67±0,11	p<0.001
	Kontrol	23	1,02±0,17	
*Femur boyun KMY (g/cm ²)	OP	61	0,59±0,11	p<0.001
	Kontrol	23	0,80±0,09	
**Femur total KMY (g/cm ²)	OP	61	0,65 (0,58-0,73)	p<0.001
	KONTROL	23	0,87 (0,83-0,91)	

*T Testi Ortalama ± SD, **Mann Whitney U Median (%25-%75)

B-Osteoporoz hastalarının ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılması

OP ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları istatistiksel olarak incelenmiş ve serum E2 (p<0.001), OPG/RANKL oranı (p=0.005) OP grubunda anlamlı düşük; serum OC (p<0.001), sklerostin (p<0.001), sRANKL (p=0.013), DKK-1 (p=0.002) ve 25(OH) D vitamin (p=0,003) düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum Ca⁺² (p=0.537), fosfor (p=0.412), ALP (p=0,257), Mg⁺² (p=0.450), PTH (p=0.061), OPG (p=0.095) düzeylerinde ise fark bulunamamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının biyokimyasal bulguları.

	Grup	N	Ortalama \pm SD (Median (25%-75%))	P
*Ca ⁺² (mg/dl)	OP	61	9,61 \pm 0,42	p>0.05
	Kontrol	23	9,67 \pm 0,33	
*Fosfor (mg/dl)	OP	61	3,65 \pm 0,52	p>0.05
	Kontrol	23	3,55 \pm 0,47	
**ALP (U/L)	OP	61	172 (143,25-234,75)	p>0.05
	Kontrol	23	200 (181,50-225,75)	
**Mg ⁺² (mmol/L)	OP	61	0,82 (0,77-0,84)	p>0.05
	Kontrol	23	0,81 (0,79-0,85)	
**E2 (pg/ml)	OP	61	11,46 (6,21-17,36)	p<0.001
	Kontrol	23	19,8 (19-41,03)	
**PTH (pg/ml)	OP	61	44,00 (33,38-56,03)	p>0.05
	Kontrol	23	55,78 (42,68-68,31)	
**OC (ng/ml)	OP	61	8,78 (3,72-18,2)	p<0.001
	Kontrol	23	2,23 (1,73-3,10)	
**D Vitamini (ng/ml)	OP	61	23,36 (16,31-29,12)	p<0.01
	Kontrol	23	16,28 (10,97-21,11)	
*OPG (pmol/l)	OP	61	4,54 \pm 2,02	p>0.05
	Kontrol	23	5,31 \pm 1,24	
**sRANKL(pmol/l)	OP	61	0,41 (0,16-0,76)	p<0.05
	Kontrol	23	0,13 (0,03-0,50)	
**OPG/sRANKL	OP	61	9,88 (5,09-30,42)	p<0.05
	Kontrol	23	41,59 (7,25-138,29)	
*Sklerostin (pmol/l)	OP	61	103,23 \pm 30,28	p<0.001
	Kontrol	23	69,11 \pm 20,20	
**DKK-1 (pmol/l)	OP	61	79,73 (64,89-92,49)	p<0.01
	Kontrol	23	60,37 (49,96-74,56)	

*T Testi Ortalama \pm SD, **Mann Whitney U Median (%25-%75)

C-OP alt gruplarının demografik bulguları ve klinik özelliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

VKİ; G1, G2 ve G3 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.05$) iken, diğer gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0.05$).

Menopoz süresi; G2 grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek iken; kontrol grubunda ise düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$).

L1-L4 KMY; G1,G2,G3 grubunda kontrol grubuna göre, G2 grubunda da G1 grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

FN KMY, FT KMY değerleri; G1,G2,G3 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$), gruplar arasında ise bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Hastaların FRAX^R skorlama sistemine göre kalça kırığı riski hesaplandığında yüksek riskli grupta çıkan hastaların %55,6' sı G2 grubunda bulunuyordu ve diğer gruplardan anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$).

D-OP alt gruplarının biyokimyasal bulgularının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Ca⁺² ($p=0.786$) ve fosfor ($p=0.170$) düzeyleri açısından gruplar arasında bir fark bulunamadı.

ALP; G1 grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$).

Mg⁺²; G2 grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$).

E2; G1, G2, G3 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$); gruplar arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$).

PTH; G2 grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$).

OC; G2 ve G3 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, G1 grubunda G2 ve G3 gruplarına göre düşük bulundu ($p<0.05$). G1 ile kontrol ve G2 ile G3 arasında ise fark yoktu ($p>0.05$).

D vitamini; G1 grubunda, G3 ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$), G1 ile G2, G2 ile G3, G2 ile kontrol grubu ve G3 ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. OP alt gruplarının demografik bulguları ve klinik özellikleri.

	G1 (İband.A) n=23	G2 (TPTD) n=13	G3 (Yeni tanı) n=25	G4 (Kontrol) n=23	p	Karşılaştırma Tablosu p<0.05
*VKİ (kg/m ²)	26,32±4,35	23,98±4,53	25,84±4,79	30,37±5,83	p<0.001	G1-G4, G2-G4, G3-G4
*Menopoz yaşı (yıl)	46,7±4	45,4±4	45,7±3	46,2±3,9	p>0,05	Ns
*Menopoz Süresi (yıl)	16,7±10,2	27,9±9,3	15,5±10,12	8,0±6,0	p<0.001	G1-G2, G1-G4, G2-G3, G2-G4, G3-G4
**L1-L4 KMY (g/cm²)	0,70 (0,65-0,76)	0,56 (0,51-0,64)	0,73 (0,6-0,77)	0,98 (0,93-1,08)	p<0.001	G1-G2, G1-G4, G2-G4, G3-G4
*FN KMY (g/cm ²)	0,62±0,12	0,53±0,13	0,60±0,08	0,8±0,09	p<0.001	G1-G4, G2-G4, G3-G4
**FT KMY (g/cm ²)	0,70 (0,61-0,77)	0,58 (0,47-0,64)	0,66 (0,60-0,74)	0,87 (0,83-0,91)	p<0.001	G1-G4, G2-G4, G3-G4

*One Way Analysis of Variance (Tukey's Method) Ortalama ± SD

**Kruskal-Wallis (Dunn's Method) Median (%25-%75)

Tablo 4.4. OP alt gruplarının biyokimyasal bulguları.

	G1 (İband.A) n=23	G2 (TPTD) n=13	G3 (Yeni tam) n=25	G4 (Kontrol) n=23	p	Karşılaştırm a Tablosu p<0.05
**Ca⁺² (mg/dl)	9,5 (9,2-9,9)	9,7 (9,4-10)	9,6 (9,3-9,8)	9,7 (9,4-9,8)	p>0.05	Ns
*Fosfor (mg/dl)	3,49±0,47	3,63±0,50	3,80±0,55	3,55±0,47	p>0.05	Ns
**ALP (U/L)	136 (125-165)	228 (170-279)	195 (163-261)	200 (182-226)	p<0.001	G1-G2, G1-G4 G1-G3
*Mg⁺² (mmol/L)	0,83±0,05	0,71±0,08	0,82±0,05	0,82±0,05	p<0.001	G1-G2, G2-G3, G2-G4
**E2 (pg/ml)	11,53 (5,4-15,6)	7,5 (5-10,0)	12,3 (5,4-18,6)	19,8 (19,0-41,0)	p<0.001	G1-G4, G2-G4, G3-G4
**PTH (pg/ml)	49,5 (41,9-58,2)	30,9 (23,5-39,3)	46,9 (35,0-57,0)	55,8 (42,6-68,3)	p<0.01	G1-G2, G2-G3, G2-G4
**OC (ng/ml)	3,2 (2,3-5,1)	20,4 (13,2-33,7)	12,9 (7,2-22,4)	2,2 (1,7-3,1)	p<0.001	G1-G2, G1-G3, G2-G4, G3-G4
**D Vitamini (ng/ml)	25,9 (21,9-36,4)	24,3 (17,1-26,7)	17,1 (13,0-25)	16,3 (10,9-21,1)	p<0.001	G1-G3, G1-G4

*One Way Analysis of Variance (Tukey's Method) Ortalama ± SD

**Kruskal-Wallis (Dunn's Method) Median (%25-%75)

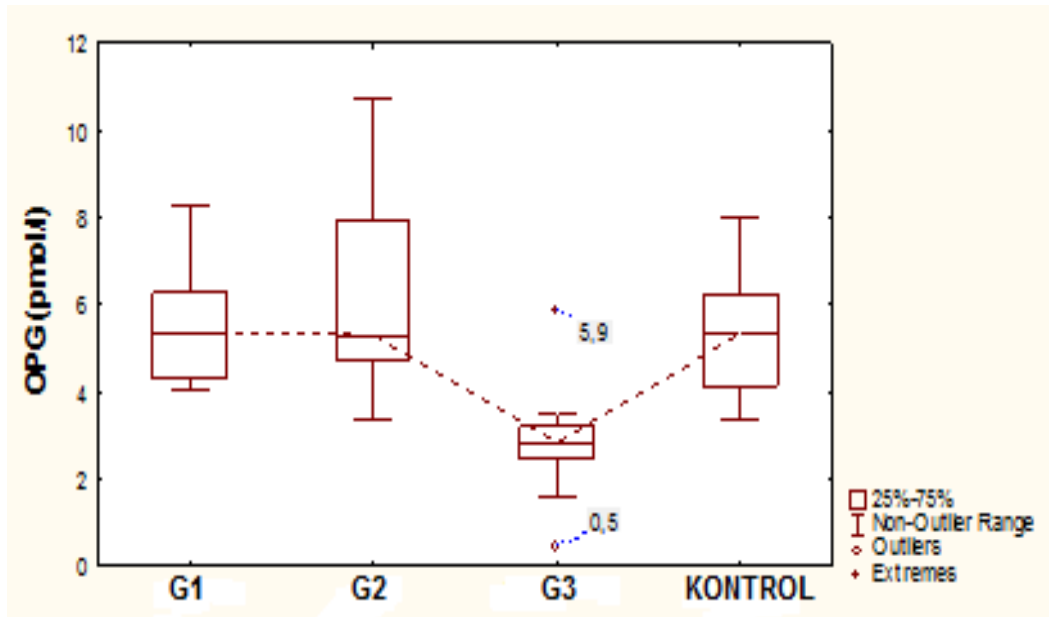
E-OP alt gruplarında OPG, sRANKL, Sklerostin, DKK-1 düzeylerinin ve OPG/sRANKL oranlarının karşılaştırılması

Serum OPG düzeyi; OP alt gruplarındaki OPG düzeylerinin istatistiksel incelemesi Tablo 4.5 ve Şekil 4.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. OP alt gruplarındaki OPG düzeyleri.

	Grup	N	Median 25%-75%	p	Karşılaştırma Tablosu p<0.05
OPG (pmol/l)	G1 (İband. A)	23	5,33(4,31-6,26)	p<0.001	G1-G3, G2-G3, G3-G4
	G2 (TPTD)	13	5,3(4,45-8,1)		
	G3 (Yeni tanı)	25	2,83(2,42-3,2)		
	G4 (Kontrol)	23	5,32(4,13-6,24)		

Kruskal-Wallis (Dunn’s Method) Median (%25-%75)



Şekil 4.1. OP alt gruplarındaki OPG düzeyleri.

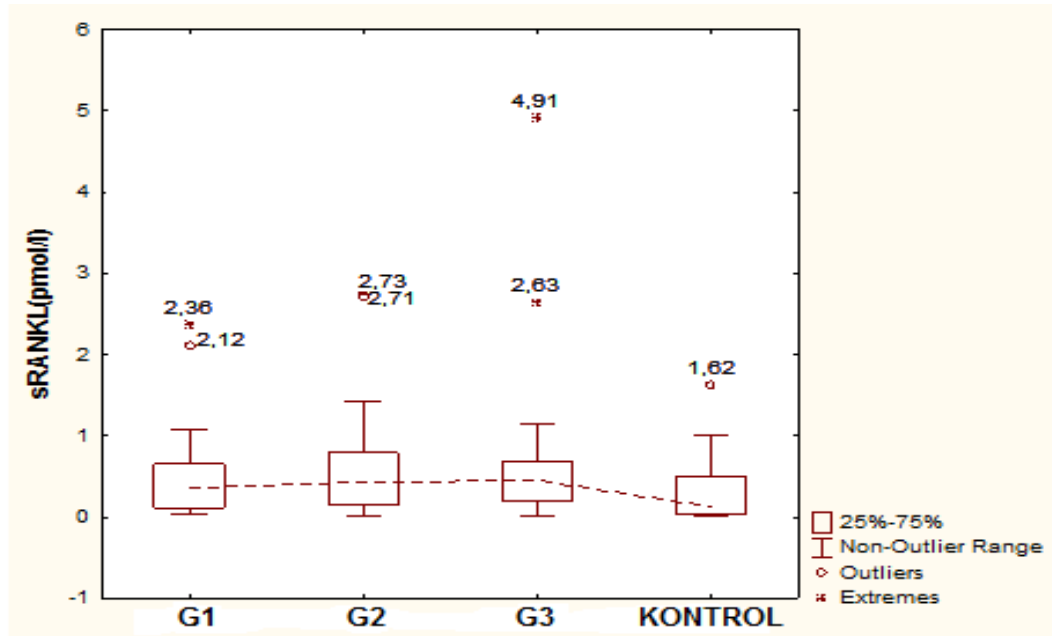
OPG düzeyleri; G3 grubunda G1, G2 ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Serum sRANKL düzeyi; OP alt gruplarındaki sRANKL düzeylerinin istatistiksel incelemesi Tablo 4.6 ve Şekil 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. OP alt gruplarındaki sRANKL düzeyleri.

	Grup	N	Median 25%-75%	p	Karşılaştırma Tablosu $p < 0.05$
sRANKL (pmol/l)	G1 (İband. A)	23	0,36(0,12-0,75)	$p < 0.05$	G1-G4, G2-G4, G3-G4
	G2 (TPTD)	13	0,44(0,12-1,11)		
	G3 (Yeni tanı)	25	0,45(0,19-0,76)		
	G4 (Kontrol)	23	0,12(0,03-0,50)		

Kruskal-Wallis (Dunn's Method) Median (%25-%75)



Şekil 4.2. OP alt gruplarındaki sRANKL düzeyleri.

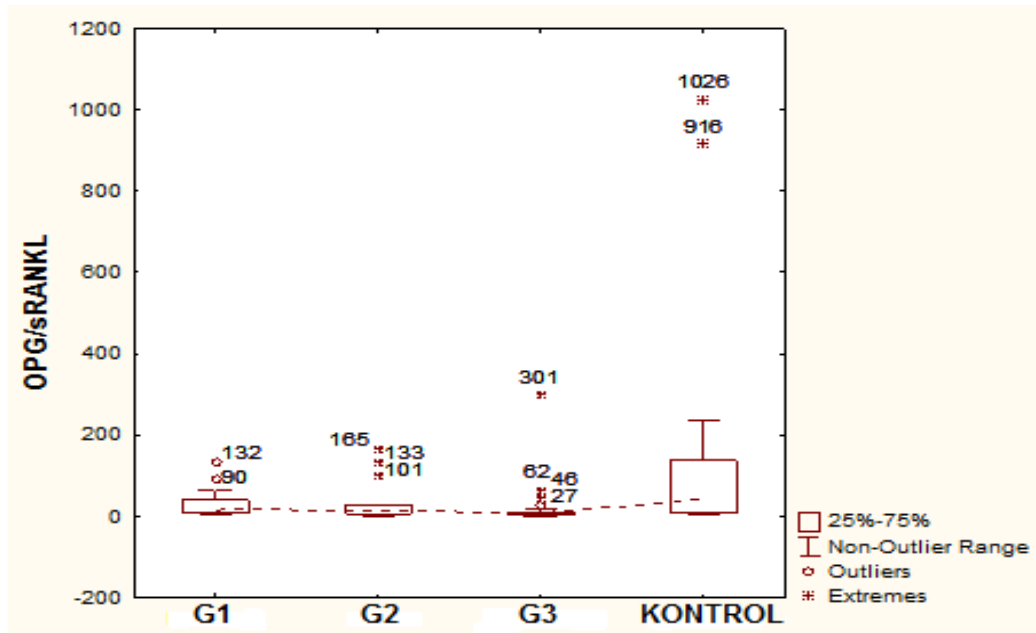
Serum sRANKL düzeyleri; G1, G2 ve G3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$); ancak diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Serum OPG/sRANKL oranı; OP alt gruplarındaki düzeylerinin OPG/sRANKL oranının istatistiksel incelemesi Tablo 4.7 ve Şekil 4.3' de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. OP alt gruplarındaki OPG/sRANKL oranı.

	Grup	N	Median 25%-75%	p	Karşılaştırma Tablosu $p<0.05$
OPG/sRANKL	G1 (İband. A)	23	15,11 (7,99-38,62)	p<0.01	G3-G4
	G2 (TPTD)	13	12,06 (5,33-47,46)		
	G3 (Yeni tanı)	25	6,69 (4,23-11,99)		
	G4 (Kontrol)	23	41,6 (7,44-132,75)		

Kruskal-Wallis (Dunn's Method) Median (%25-%75)



Şekil 4.3. OP alt gruplarındaki OPG/sRANKL düzeyleri.

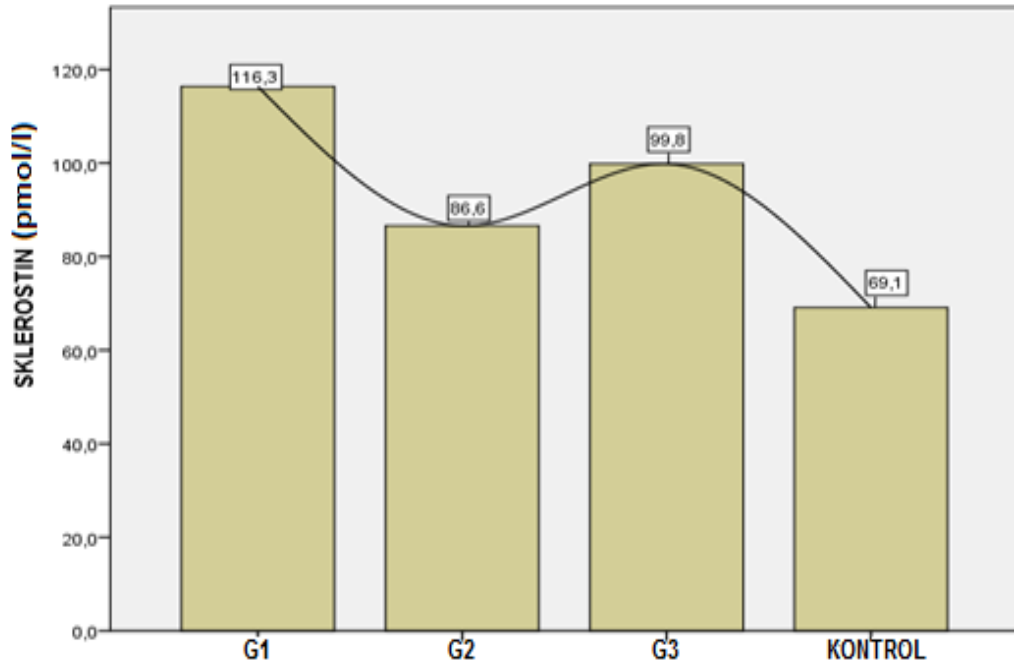
Serum OPG/sRANKL oranı; G3 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$), diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Serum sklerostin düzeyi; OP alt gruplarındaki serum sklerostin düzeylerinin istatistiksel incelemesi Tablo 4.8 ve Şekil 4.4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. OP alt gruplarındaki serum sklerostin düzeyi.

	Grup	N	Ortalama±SD	p	Karşılaştırma Tablosu $p<0.05$
Sklerostin (pmol/l)	G1 (İband. A)	23	116,35±36,77	p<0.001	G1-G2, G1-G4, G3-G4
	G2 (TPTD)	13	86,59±23,68		
	G3 (Yeni tanı)	25	99,82±21,08		
	G4 (Kontrol)	23	69,11±20,2		

One Way Analysis of Variance (Tukey's Method) Ortalama ± SD



Şekil 4.4. OP alt gruplarındaki serum sklerostin düzeyi.

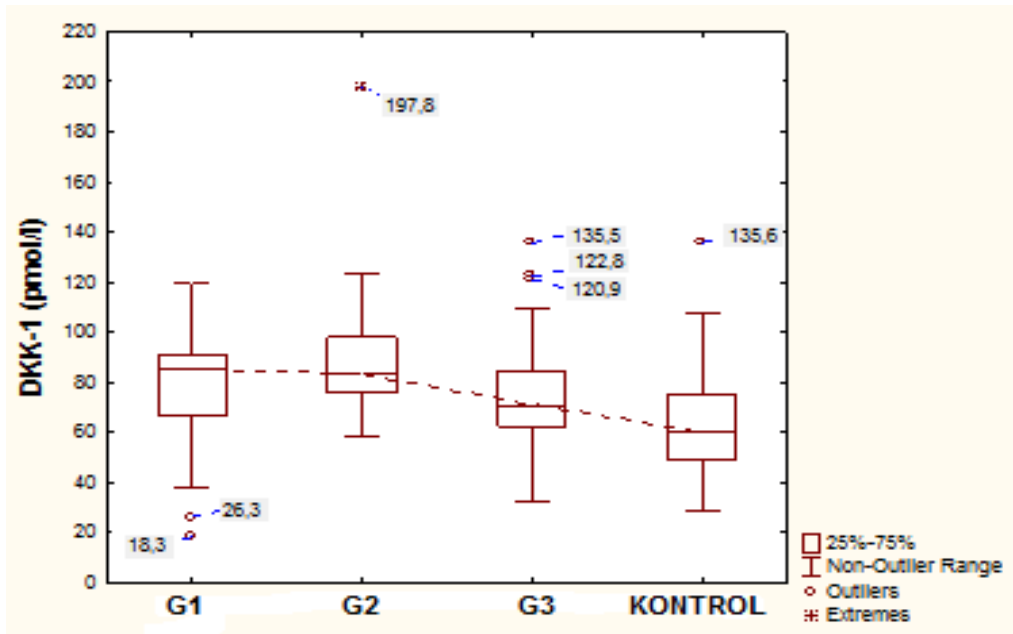
Serum sklerostin düzeyi; G1 ve G3 gruplarında kontrole göre anlamlı yüksek bulundu, ayrıca G1 grubunda G2' ye göre daha yüksekti ($p<0.05$). Ancak G1 grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen G3 ile ve G2 grubunda daha düşük olmasına rağmen G3 ile arasında fark bulunamadı ($p>0.05$).

Serum DKK-1 düzeyi; OP alt gruplarındaki serum DKK-1 düzeylerinin istatistiksel incelemesi Tablo 4.9 ve Şekil 4.5' de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. OP alt gruplarındaki serum DKK-1 düzeyi.

	Grup	N	Median 25%-75%	p	Karşılaştırma Tablosu $p<0.05$
DKK-1 (pmol/l)	G1 (İband. A)	23	84,91(66,95-91,04)	p<0.01	G1-G4, G2-G4
	G2 (TPTD)	13	83,33(66,95-91,04)		
	G3 (Yeni tanı)	25	70,84(62,22-88,31)		
	G4 (Kontrol)	23	60,37(49,04-74,78)		

Kruskal-Wallis (Dunn's Method) Median (%25-%75)



Şekil 4.5. OP alt gruplarındaki serum DKK-1 düzeyi.

DKK-1 düzeyleri; G1, G2 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak G1 ve G2 grubunda daha yüksek olmasına rağmen G3 ile arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

F-OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranının demografik özellikler ile ilişkisi

Serum OPG düzeyleri ile de sadece menopoz yaşı ($r=0.529$, $p=0.007$) ve FN KMY ile pozitif bir korelasyon ($r=0.457$, $p=0.022$) bulundu; ancak diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Serum sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranı ile VKİ, menopoz yaşı ve süresi, L1-L4 KMY, FN KMY, FT KMY değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Yeni tanı grubunda OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranının demografik özellikler ile ilişkisi.

		OPG (pmol/l)	sRANKL (pmol/l)	OPG/ sRANKL	Sklerostin (pmol/l)	DKK-1 (pmol/l)
VKİ (kg/m ²)	r	-0,155	0,335	-0,300	-0,417	0,022
	p	0,458	0,101	0,144	0,346	0,917
Menopoz Yaşı (yıl)	r	0.529	0.308	-0.221	-0.200	-0.141
	p	0.007	0.134	0.289	0.338	0.501
L1-L4 KMY (g/cm ²)	r	0,186	-0,218	0,120	0,145	-0,225
	p	0,373	0,295	0,568	0,489	0,279
Femur Boyun KMY (g/cm ²)	r	0,457	0,282	-0,329	0,109	-0,105
	p	0,022	0,171	0,108	0,606	0,617
Femur Total KMY (g/cm ²)	r	0,143	-0,145	0,121	0,218	-0,005
	p	0,495	0,490	0,565	0,296	0,980

Spearman Korelasyon testi $p<0.05$

G-OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranının biyokimyasal parametrelerle ile İlişkisi

Serum OPG düzeyleri yalnızca ALP ile negatif korelasyon ($r=-0,534$ $p=0,006$), serum sklerostin düzeyleri E2 ve PTH ile negatif korelasyon ($r=-0,584$ $p=0,002$, $r=-0,678$, $p<0,001$ sırasıyla) göstermiştir. Serum DKK-1 düzeyleri ise E2 ile ters yönde bir ilişki göstermiştir ($r=-0,408$, $p=0,043$). Ancak diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Yeni tanı grubunda OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/SRANKL oranının biyokimyasal parametrelerle ilişkisi.

		OPG (pmol/l)	sRANKL (pmol/l)	OPG/ sRANKL	Sklerostin (pmol/l)	DKK-1 (pmol/l)
Ca ⁺² (mg/dl)	r	0,119	-0,316	0,323	0,457	0,001
	p	0,570	0,124	0,115	0,122	0,996
Fosfor (mg/dl)	r	-0,513	0,278	-0,381	0,029	0,005
	p	0,072	0,175	0,061	0,890	0,983
ALP (U/L)	r	-0,534	0,197	-0,304	-0,085	0,373
	p	0,006	0,345	0,139	0,686	0,066
Mg ⁺² (mmol/L)	r	-0,140	0,460	-0,526	0,128	0,353
	p	0,506	0,076	0,11	0,543	0,083
E2 (pg/ml)	r	-0,204	0,340	-0,325	-0,584	-0,408
	p	0,329	0,096	0,113	0,002	0,043
PTH (pg/ml)	r	-0,222	0,307	-0,331	-0,678	0,142
	p	0,287	0,136	0,106	p<0,001	0,497
OC (ng/ml)	r	-0,196	0,265	-0,288	-0,126	-0,338
	p	0,347	0,200	0,163	0,548	0,098
D vitamini (ng/ml)	r	-0,006	-0,419	0,405	0,322	-0,048
	p	0,977	0,912	0,055	0,116	0,821

Spearman Korelasyon testi $p<0,05$

H-Serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranının birbiri ile ilişkisi

Serum DKK-1 düzeyleri; OPG düzeyleri ile negatif ($r=-0.527$, $p<0.05$); sRANKL düzeyleri ile pozitif korelasyon ($r=0.442$, $p=0.041$) göstermiştir. Diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

I-Demografik özellikler ile KMY arasındaki ilişki

Sadece L1-L4 KMY değerleri VKİ ile pozitif korelasyon ($r=0,705$, $p<0.001$); menopoz süresi ile de negatif korelasyon ($r=-0.520$, $p=0.008$) göstermiştir. Diğer KMY değerleri ile VKİ ve menopoz süreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Yeni tanı grubunda demografik özellikler ile KMY arasındaki ilişki.

		L1-L4 T	L1-L4 KMY (g/cm ²)	Femur Boyun T	Femur Boyun KMY (g/cm ²)	Femur Total T	Femur Total KMY (g/cm ²)
VKİ (kg/m ²)	r	0,701	0,705	0,008	0,015	0,087	0,005
	p	p<0.001	p<0.001	0,971	0,945	0,679	0,983
Menopoz süresi (yıl)	r	-0,489	-0,520	-0,054	-0,049	-0,226	-0,190
	p	0,013	0,008	0,797	0,818	0,278	0,363

Spearman korelasyon testi $p<0.05$

J-Biyokimyasal bulgular ile KMY değerleri arasındaki ilişki

Yeni tanı alan hastalarda OC ile ve FT KMY arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu ($r=-0.466$ $p=0.019$). Diğer parametrelerle herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

K-Kalça kırık riski ile serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranı arasındaki ilişki

FRAX^R a göre belirlenen kırık riski oranları ile sadece serum sklerostin düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki ($r=0.305$, $p=0.018$) bulunmuş olup diğer parametreler ile herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

L-Düşük ve yüksek kalça riski olan yeni tanı almış osteoporozlu hastalarda serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranı

Hastalar FRAX^R skorlama sistemine göre düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırıldığında (11) gruplar arasında serum OPG (p=0.154), sRANKL (p=0.455), sklerostin (p=0.497), DKK-1 (p=0.342) düzeyleri ve OPG/sRANKL (p=0.540) oranı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Düşük ve yüksek kalça riski olan hastalarda OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 düzeyleri ve OPG/sRANKL oranı.

	Grup	N	Median (25%-75%)	p
OPG (pmol/l)	Düşük risk	20	2,73(2,32-3,17)	p>0.05
	Yüksek risk	5	3,11(2,9-3,3)	
sRANKL (pmol/l)	Düşük risk	20	0,39(0,17-0,68)	p>0.05
	Yüksek risk	5	0,45(0,25-2,9)	
Sklerostin (pmol/l)	Düşük risk	20	105,84(90,27-118,96)	p>0.05
	Yüksek risk	5	86,07(80,28-112,52)	
DKK-1 (pmol/l)	Düşük risk	20	69,9(62,15-83,12)	p>0.05
	Yüksek risk	5	92,34(57,04-112,52)	
OPG/sRANKL	Düşük risk	20	6,5(4-14,5)	p>0.05
	Yüksek risk	5	6(1,5-34)	

Mann Whitney U Median (%25-%75)

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğine yatkınlığı artıran metabolik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır. 2001 yılında osteoporozun engellenmesi üzerine gerçekleştirilen Ulusal Sağlık Konsensus Geliştirme Paneli'ne göre osteoporoz, azalan kemik kütlesi ve kemik hücrelerindeki mikromimarinin progresif bozulması ile karakterize edilir ve sonuçta kemik kırılabilirliğinde artışa ve kırık riskine yol açar (1). Osteoporoz kırıkları önemli bir halk sağlığı problemi teşkil etmekte, gittikçe yaşlanan dünya nüfusunda görülen mortalite ve morbiditeye büyük ölçüde katkıda bulunmakta ve önemli psikolojik, sosyal ve ekonomik yükleri beraberinde getirmektedir (2). Osteoporoz, pek çok kişide kırık gelişinceye kadar semptom vermez, bu açıdan osteoporoz tanısının erken konması ve tanı konduktan sonra da kırık riskinin tespit edilip kırık gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle son yıllarda DSÖ, FRAX^R olarak anılan, bazı ülkeler için özel olarak modifiye edilmiş olan ve osteoporotik kırık riskinin hesaplanmasında kullanılan bir tablo geliştirdi. Bu tablo kemik mineral yoğunluğunun dışında bir dizi etkenin de kırık riskini arttırmada rolü olduğunu göstermektedir (132).

Kemik metabolizması fizyolojik bir süreç olup, birçok farklı hücresel yolak bu düzenleyici süreci kontrol etmektedir. Bu yolakların düzenlenmesi, mevcut antirezorptif ve anabolik ilaçların etki mekanizmalarını tanımlamaktadır. Kemik homeostazisinde önemli düzenleyicilerden biri de Wnt/ β -katenin sinyal iletim yolağıdır. İnsanlarda yapılan genetik çalışmalar Wnt/ β -katenin yolunun kemik kütlesi kazanımı ve idamesi için kritik rol oynadığını göstermiştir. Wnt proteinleri sistince zengin bir glikoprotein ailesi olup, hücre farklılaşması, büyüme, gelişme ve apoptozda önemli işlevleri bulunmaktadır (3,4). Wnt yolağındaki anahtar antagonistler olan sklerostin ve DKK-1'in osteoporoz patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir ve bu moleküllere karşı geliştirilen antikolar osteoporozun gelecekteki tedavisi için ümit vaat etmektedir (6).

Günümüzde, osteoporoz tanısında kullanılan ilk test seçeneği, DEXA taramasıdır ve altın standarttır. Yaygın olarak bulunması nedeniyle DEXA taraması, görünürde sağlıklı bir insanda subklinik osteoporozun nicel değerlendirilmesi için tercih edilen tanısal testtir. DEXA'nın sınırlamaları arasında kemik metabolizmasındaki değişimleri mikro düzeyde tespit edememesi yer almaktadır.

DEXA taramasının kemik kütlesindeki değişimleri tespit edebilmesi için, osteoporoz önleyici tedavinin başlangıcından sonra en az 12-18 ay geçmesi gerekir. Çok düşük bir dozda olsa da, test kapsamında radyasyon riski mevcuttur (9). Bu nedenle DEXA ölçümüne alternatif biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu araştırmanın primer amacı, osteoporozlu hastalarda serum OPG, sRANKL, sklerostin, DKK-1 seviyelerini ölçmek, bu parametrelerin hastaların KMY değerleri, FRAX' a göre belirlenmiş kırık riski ve diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisini değerlendirmek ve biyolojik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir. İkincil amacı ise günümüzde OP tedavisinde antirezoptif olarak en yaygın kullanılan ilaçlar olan bisfosfonat ve anabolik bir ajan olan parathormon tedavisi alan hastalarda bu parametrelerin düzeylerini karşılaştırmak, bu sayede TPTD ya da bisfosfonat tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Birçok in vivo çalışma, sklerostin ve DKK-1 ekspresyonunun aşırı olduğu farelerde kemik kütlesinin az olduğunu, sklerostin eksikliği olan farelerde ise kemik kütlesinin arttığını göstermiştir (133). Yüksek kemik kütlesi, kusurlu sklerostin üretimiyle ilişkili iki durum olan Sclerostosis ve Van Buchem hastalığı olan hastalarda da gözlemlenmiştir (134). Biz de osteositler tarafından salgılanan bir protein olan sklerostin ve DKK-1'in Wnt yolağını inhibe etmek suretiyle artan sklerostin ve DKK-1 seviyelerinin azalan KMY ile ilişkili olabileceği varsayımında bulunarak serum sklerostin ve DKK-1 düzeylerini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda OP grubunda ($p < 0.001$ ve $p = 0.002$ sırasıyla) yüksek bulduk. Osteoporoz tedavisi almayan OP grubunda ise sklerostin düzeylerini ($p < 0.05$) anlamlı yüksek bulduk; ancak DKK-1 düzeylerinde daha yüksek olmasına rağmen herhangi bir fark bulamadık ($p > 0.05$). Yine çalışmamızda hiçbir grupta sklerostin ve DKK-1 düzeyleri ile hastaların KMY (lumbal ve femoral) değerleri arasında Memon ve ark.(31)'nin çalışmasında olduğu gibi anlamlı bir korelasyon saptayamadık ($p > 0.05$) (31,135). Butler ve ark.(136) ise, yaptıkları çalışmada düşük (osteoporotik ve osteopenik) KMY'li hastalarda serum DKK-1 düzeylerini yüksek bulup DKK-1 düzeyleri ile lumbal ve femoral KMY değerleri arasında da negatif yönlü bir ilişki saptamışlardır. Bu durum, serum DKK-1 düzeylerinin KMY ile ilişkisini göstermesi bakımından önemli olup DKK-1'in osteoblastik aktiviteyi inhibe ederek osteoporoz

patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürebilir. DKK-1 inhibisyonu; glukokortikoidlerin indüklediği kemik kaybını (137), östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybını (138) ve myelom ilişkili kemik hastalığını (139) önleyebilir. Aksine, DKK-1'in indüklenmesi prostat kanserinde osteoblastik kemik metastazlarının oluşumundan sorumlu olabilir (140). Sklerostin ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda da sklerostinin osteoblastik aktiviteyi inhibe ettiği bilindiğinden, KMY ile arasındaki korelasyonun negatif olması beklenirken postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporozu olmayan postmenopozal kadınlara oranla serum sklerostininin azaldığı ve KMY değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (141-143). Yine Arasu ve ark.(144)'nın yaptığı çalışmada da serum sklerostini ve KMY arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuş ve bu bulgular yakın zamanlarda yayımlanan yukarıda bahsedilen çalışmalar ile net bir açıklamanın olmamasına rağmen benzer ilişkilerin olduğunu göstermiştir. Mödder ve ark.(143), serum sklerostin düzeylerinin erkeklerde kadınlardakinden daha yüksek olduğunu, bunun olası nedeni olarak da daha yüksek kemik kitlesi tarafından dolayısıyla daha fazla sayıdaki osteosit tarafından daha fazla sklerostin salgılanmasını göstermişlerdir. Bu durum osteoporozlu kadınlarda serum sklerostin düzeyinin ve dolayısıyla kemik dansitesinin bu durumda olmayan kadınlara oranla neden daha düşük olduğunu kısmen açıklayabilir. Ancak; kemik kütlesi herbir hücrenin veya kemik yeniden yapılanma birimlerinin aktivitesi ile orantılı değildir. Sklerostin seviyeleri KMY'ye yanıt olarak geri bildirim halkasının bir parçası olarak da düzenlenebilir. KMY azaldıkça artan lokal mekanik baskı sklerostin seviyelerinin kemik oluşumunu artırmak ve kemik rezorpsiyonunu azaltmak üzere down regülasyonuna yol açabilir. Ancak, bu geri bildirim mekanizmasının patolojik düzenlenmesi bazı bireyleri osteoporoz ve kırığa yatkın hale getirebilir (143). Bizim çalışmamızda elde edilen sklerostin sonuçları bu çalışmalar ile uyumsuzken, sklerostin artışının aşırı olduğu farelerde Wnt yolağının inhibitörü olduğundan beklenildiği üzere kemik kütlesinin azaldığını gösteren çalışmaları desteklemektedir. Bu nedenle osteoporozlu bireylerdeki sklerostin düzeylerini ve sklerostin ile DKK-1 düzeylerinin kemik kütlesi ile ilişkisini araştırıp biyomarkır olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptamak için daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Bisfosfonatlar öncelikli olarak osteoklastların işlevini engelleyerek KMY'yi iyileştirip kemik kırıklarının baskımlarken, bisfosfonatların osteoblast farklılaşmasında rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (145). Knoch ve ark.(145) bir in vitro modelde bisfosfonatların insan kemik iliği stroma hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki etkilerini gözlemlemiştir. Knoch, bisfosfonat tedavisinin kemik iliğindeki stroma hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı ve osteojenik farklılaşmayı başlattığı sonucuna varmıştır.

Memon ve ark.(31), düşük KMY'li hastaları önce bisfosfanat tedavisi alanlar ve almayanlar, sonra da her 2 grubu osteopenik ve osteoporotik olarak gruplara ayırmış bisfosfanat tedavisi alanlarda serum DKK-1 düzeylerini daha düşük, osteoporotik gruplarda osteopenik gruplara göre ise daha yüksek bulmuşlardır. Ancak L1-L4 KMY değerleri ile DKK-1 düzeyleri arasında-DKK-1' in Wnt yolağının inhibitörü olduğundan-negatif bir korelasyon beklerken anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır. Benzer şekilde biz de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tüm OP grubunda ($p=0.002$) DKK-1 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Ancak biz 1 yıllık bisfosfonat ve TPTD tedavisi alan hastalar ile henüz osteoporoz tedavisi almayan osteoporozlu hasta grubu arasında DKK-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0.05$). Yine bu grup hastaların KMY değerleri ile DKK-1 düzeyleri arasında da bir ilişki bulamadık ($p>0.05$). Memon ve ark.(31), DKK-1 seviyesinde gözlenen değişimleri bisfosfonatların kemik metabolizması üzerindeki etkisine bağlamış; ancak bisfosfonatların DKK-1 seviyesini hangi mekanizmayla etkilediğini tam olarak açıklayamamışlardır. Polyzos ve ark.(146) ise yaptıkları çalışmada Paget hastalarına zoledronik asit infüzyonu sonrasında DKK-1 seviyelerinde bizim sonuçlarımızda olduğu gibi herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar ayrıca Gatti ve ark.(147)'nin bulduğu sonuçlar ile de uyumludur. Polyzos ve ark.(146), KMY değerleri ile DKK-1 düzeyleri arasında ilişki olmamasını da bisfosfonatların kemik metabolizmasını etkileme hızına bağlamışlardır. DKK-1'deki değişim 12. ayda gözlenmektedir; fakat, DEXA taramasına yansıtacak olan değişim için daha uzun süre gerekebilir. Ancak Polyzos ve ark.(148)'nin pagetik olmayan kemik üzerine yaptığı çalışmada KMY' de iyileşme görülmesine rağmen DKK-1 seviyelerinin yine etkilenmediğini göstermiştir; bu da DKK-1 ve KMY arasında bir korelasyon

olmadığına işaret etmektedir. Bu durum da osteoporoz hastalarında DKK-1'in serolojik bir belirteç olarak kullanılmasını engellemektedir. Sonuç olarak, DKK-1'in serolojik bir belirteç olarak kullanılabilirliği ve bisfosfonatların DKK-1 düzeylerini etkileyip etkilemediği çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar nedeniyle tartışmalı olup ileri klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine ihtiyaç vardır (136).

Polyzos ve ark.(141) ise postmenopozal osteoporozlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaları TPTD ve bisfosfonat (rizedronat-RIS) tedavisi alacaklar olarak gruplandırmış hastaların bazal ve 6 aylık tedavi sonrasındaki değerlerini osteoporotik olmayan erken postmenopozal grupla karşılaştırmışlar ve bazal serum sklerostin düzeylerini erken postmenopozal non osteoporotik grupta bilinenin aksine daha yüksek saptamışlardır. Tedaviden 6 ay sonra ise, RIS grubundaki serum sklerostin seviyelerinin anlamlı ölçüde yükseldiğini, TPTD grubunda ise istatistiksel olarak aynı kaldığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise serum sklerostin düzeyleri OP grubunda belirgin yüksekti ($p<0.001$). Yine herhangi bir OP tedavisi almayan osteoporozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$), ibandronik asit ve TPTD tedavisi gören gruplarda ise OP tedavisi almayan gruba göre istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak düzeyler ibandronik asit grubunda daha yüksek, TPTD grubunda ise daha düşük bulundu. Gatti ve ark.(147) da azot içeren bisfosfonat olan neridronat ile uzun süreli tedavi gören hastalarda DKK-1, sklerostin ve kemik döngüsü belirteçlerinin serum düzeylerini değerlendirmek için yaptığı çalışmada serum DKK-1 düzeylerinde bir değişiklik saptamamasına rağmen serum sklerostin düzeylerinde bir artış saptamış, kemik yapım belirteçlerinin azalmasını ve bisfosfonatlar ile uzun süreli tedaviden sonra görülen kemik formasyonunun inhibisyonunun, kısmen, sklerostindeki artış aracılı olabileceğini ifade etmişlerdir. Ancak bisfosfonat tedavisinin hangi mekanizma ile artmış sklerostin serum düzeyleri ile ilişkili olduğu belirsiz kalmaktadır. Bisfosfonat tedavisi matür osteoklastların apoptozunu indüklemektedir, bu nedenle osteoklast öncüllerinin sayısı artmaktadır (149). Bilindiği gibi sklerostin, osteosit ve osteoklast öncülleri tarafından sentezlenir ve pre-osteoklast sayısındaki bu artış, bisfosfonat tedavisi sırasında gözlenen sklerostin artışının nedeni olabilir. Ancak bu hipotez, denosumab tedavisi olan osteoporotik kadınlardan gelen veriler tarafından desteklenmemiştir. Bunlarda da serum sklerostin seviyelerinin artışı

saptanmıştır (150); ancak RANKL aktivitesini tamamen bastıran denosumab, bisfosfonatlar gibi sadece aktif olarak rezorpsiyon yapan osteoklastları değil aynı zamanda osteoklast öncülerinin sayısını da azaltır. Osteosit-osteoblast aktivitesi üzerindeki bisfosfonatların direkt etkisi, bir dizi in vitro çalışmada gözlenmiştir (151). İlginç bir şekilde, yakın zamanda, sklerostin antikor tedavisi ile kemik oluşumundaki artışların, overleri alınmış farelerde alendronat ile ön veya birlikte tedavisinden etkilenmediği görülmüştür. Bu dolaylı olarak, bisfosfonatların osteoblast-osteositlerin sklerostin oluşturma yeteneğini değiştirmediğini göstermektedir (152). Chung ve ark.(153) yaptıkları çalışmada, selektif östrojen reseptör modülatörü (raloksifen) ve bisfosfonatlar olmak üzere iki anti-rezorptifin dolaşımdaki sklerostin konsantrasyonu üzerindeki etkilerini araştırmış, sklerostin düzeylerinde önceden gözlenmiş olan değişikliklerin östrojene spesifik ve kemik rezorpsiyon sürecinden bağımsız olduğunu ve raloksifenin dolaşımdaki sklerostin konsantrasyonunu baskıladığı hipotezini ortaya atmışlar ve raloksifen tedavisinin dolaşımdaki sklerostin konsantrasyonunu azalttığını, ama bisfosfonatların bunu yapmadığını bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda sklerostin düzeylerinin bisfosfonat tedavisi alan grupta değişmediğini saptadık ($p>0.05$). Bu bulgular dolaşımdaki sklerostin düzeylerinin kemik rezorpsiyonundan etkilenmediğini ayrıca bisfosfonat tedavisinin yeniden modelleme dengesini sklerostin üzerindeki etkiden bağımsız olarak iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

Osteoporoz tedavisinde anabolik bir ajan olan teriparatid bir PTH analogudur. Aralıklı olarak verilen insan PTH'nın anabolik etkileri vardır ve postmenopozal osteoporozun tedavisinde kullanımı yakın zamanda onaylanmıştır. Bunun aksine, sürekli PTH maruziyeti kemik kaybı ile sonuçlanabilir (154). (TPTD, rekombinant insan PTH 1-34). TPTD ile önerilen tedavi süresi 2 yıldır, çünkü emniyet ve etkinliği, şiddetli postmenopozal osteoporozu olan hastalardaki öncü klinik denemelerde 22 aylık bir ortalama üzerinden değerlendirilmiştir (155). Çeşitli raporların verileri göstermektedir ki, TPTD'nin kemik oluşumu belirteçleri üzerindeki etkisi uygulamanın ilk 6-12 ayı boyunca yüksekken, KMY değişikliklerindeki plato değişiklikler açıkça tespit edilemese de, daha sonra zayıflamaya başlamaktadır. Kemik formasyon belirteçlerin benzer bir azalışı, TPTD ile tedavi gören glikokortikoid-kaynaklı osteoporoz hastalarında da gözlenmiş, ancak

bu hastalarda, KMY değerleri 18 ile 36 ay arasında artmaya devam etmiştir. Sonuç olarak TPTD'nin kemik üzerindeki net etkisi olarak kemik formasyonu kemik rezorpsiyonundan daha fazladır (156-158).

PTH'nın anabolik etkisinin sorumlu olduğu kesin sinyal yolu bilinmemesine rağmen, Wnt- β katenin yolu bir dizi gözlem nedeniyle ilgi uyandırmıştır. Wnt antagonisti olan sklerostin ekspresyonu, PTH tarafından down regüle edilirken (159), osteositik sklerostinin baskılanması, PTH aracılı kemik kazancının nedeni gibi görünmektedir (160). Bellido ve ark.(159), farelerde hem kronik hem de akut PTH enjeksiyonlarının SOST ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Keller ve ark.(160) ise aralıklı PTH enjeksiyonu yapmışlar, benzer bulgular bildirmişler ve PTH ile tedavi edilen hayvanların, periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi ile ölçülen KMY değerlerinin daha yüksek olduğunu, oysa SOST mRNA seviyelerinin azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca PTH tedavisinin serum sklerostin düzeyini azalttığı (161) ve PTH ile sklerostin kan konsantrasyonlarının postmenopozal kadınlarda negatif korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalar yapılmıştır (135,141). Bizim çalışmamızda ise sklerostin ve DKK-1 düzeyleri TPTD tedavisi gören hastalarda hiç tedavi almayan OP hastalarına göre anlamlı bir farklılık göstermese de sklerostin düzeyleri tedavi almayan gruba göre daha düşük, DKK-1 düzeyleri ise daha yüksek seyretmiştir. Bu durum TPTD tedavisinin DKK-1 düzeyleri üzerine etkisinin nasıl olduğunu düşündürmüştür.

Gatti ve ark.(162) şiddetli postmenopozal osteoporozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalara 18 ay boyunca TPTD uygulamış ve 6 ay aralıklarla da serum DKK-1, sklerostin, kemik yapım ve yıkım markırları ve KMY değerlerini ölçmüşlerdir. Serum sklerostin düzeylerinin çalışma boyunca değişmediğini; ancak serum DKK-1 düzeylerinin 12 ve 18. Aylarda yükseldiğini saptamışlardır. Gatti ve ark.(162) DKK-1 deki bu artışın nedenini 12 ay ve üstü TPTD tedavisi görenlerde osteoblastik serinin PTH tarafından kronik stimülasyonunun kemik yapım markırı olan PINP' nin de azalmasından dolayı (156,163) PTH'nın anabolik etkilerinin DKK-1 sekresyonu üzerinden down regülasyonu ile homeostatik bir denge sağladığı şeklinde açıklamışlardır. Bu durum TPTD'nin 18-24 ay devamlı tedavisinin ardından kemik üzerindeki anabolik etkisinin geçmesini açıklamaktadır. Dahası, artmış DKK-1 düzeyleri artmış osteoblast-bağımlı osteoklastogeneze yol açabilir (164) ki bu da

TPTD ile tedavi edilen hastalarda belirgindir (165). Alternatif olarak, tedavi ile DKK-1 düzeylerinde artış, kısmen artmış 1,25 (OH)2D3 üretiminin bir sonucu da olabilir. PTH'nın 25(OH) D'nin 1-alfa-hidroksilasyonunu uyardığı bilinmektedir, bu da en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25 (OH)2D3'e dönüşme ile sonuçlanmaktadır. 1,25 (OH)2D3 DKK-1 gen ekspresyonunu ve hücre kültürlerinde protein üretimini indükler (166). Çalışmamızda TPTD tedavisi alan grupta serum sklerostin ve DKK-1 düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamıza rağmen ($p>0.05$) hiç tedavi almamış olan grupta serum PTH düzeyleri ile sklerostin düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki bulundu ($r=-0,678$ $p<0.001$). Fark bulamamızın nedeni ise bu gruptaki hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. DKK-1 düzeyleri ile ise PTH arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Bu bulguların ilişkisi, aralıklı PTH tedavisinin kemik formasyonunu Wnt sistemindeki adaptif değişiklikler yoluyla regüle ettiğini düşündürülebilir.

Postmenopozal osteoporoz, östrojen eksikliğine bağlı son derece yaygın bir hastalıktır. Östrojen çekilmesi, kemiğin yeniden modellenmesi şiddetini arttırdığından menopoz sırasında kemik kaybı hızlanır. Ancak kemik rezorpsiyonu ve oluşumu hakkında önemli bir açık dikkati çekmektedir. Postmenopozal kadınlarda rezorpsiyon markırları premenopozal kadınlara oranla neredeyse iki katıdır, kemik oluşum markırları ise yalnızca ~%50 artar. Ayrıca, histomorfometrik çalışmalar, östrojen eksikliği durumunda osteoblastik aktivitenin nispeten baskılandığını ve östrojen tedavisiyle arttığını göstermektedir (167,168). Buna göre, kemik oluşumunun azalması, östrojen eksikliğine bağlı aktivasyon sıklığından ayrı olarak net kemik kaybının alternatif bir nedenidir. Yeni çalışmalar östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı olan hastalarda sklerostinin biyolojik önemini vurgulamıştır. Postmenopozal kadınlarda serum sklerostin düzeylerinin premenopozal kadınlara oranla belirgin derecede daha yüksek olduğu, sklerostin düzeyleriyle serbest östrojen indeksleri ve östrojen düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (135). Ayrıca, kısa süreli östrojen tedavisi hem kadınlarda, hem de erkeklerde serum sklerostin konsantrasyonlarını azaltmaktadır (169). Ek olarak, dolaşımdaki sklerostin düzeyleri kemik iliği plazma sklerostin düzeyleriyle yüksek bir korelasyon göstermektedir, bu da periferik sklerostin düzeylerinin kemik iliğinin mikro ortamındaki sklerostin düzeylerini gerçekten de doğru bir şekilde yansıttığını

düşündürmektedir (170). Bu bulgular östrojen eksikliğinin kemik iliğindeki ve dolaşımdaki sklerostin konsantrasyonlarını arttırabileceğini, bunların da postmenopozal osteoporoz patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Sklerostin kemikte osteositler tarafından üretilmektedir; ancak, östrojen eksikliğine bağlı kemik rezorpsiyonunda kemiklerden sklerostin salınımı stimüle olabilir. Bu da yüksek serum sklerostin konsantrasyonunun ilgili bir patofizyolojik faktör olmaktan ziyade östrojen eksikliğinin bir epifenomeni olduğu yönündeki endişeleri arttırmaktadır. Bu bulgular, östrojen eksikliği durumunda sklerostin düzeyindeki artışın kemik kaybına aracılık edebileceğini ve kemik kaybını stimüle edebileceğini düşündürmekte, sklerostinin kemik üzerinde östrojen etkisine aracılık ettiği yönünde ek kanıtlar sağlamaktadır (171). Yine yapılan bir çalışmada da sklerostinin gen promotör bölgesinde östrojene cevap veren birkaç eleman bulunmuştur (169).

Chung ve ark.(153) yaptıkları çalışmada östrojen ve raloksifenle kemik rezorpsiyonunun baskılanmasıyla kemikten sklerostin salımının azalıp azalmayacağını ve bunun dolaşımdaki sklerostin konsantrasyonlarını azaltıp azaltmayacağını sorgulamış ve raloksifenle tedavi edilen hastalarda serum sklerostin düzeylerinin azaldığını saptamışlardır. Ayrıca kemik rezorpsiyon markırları ile sklerostin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Bu da sklerostinin rezorpsiyondan ziyade kemik oluşumu üzerinde daha fazla etkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da herhangi bir osteoporoz tedavisi almayan osteoporoz grubunda hem sklerostin ($r=-0.584$ $p=0.002$) hem de DKK-1 ($r=-0.408$ $p=0.043$) düzeylerinin, serum östrodiol düzeyleri ile ters ilişki gösterdiği görüldü. Mirza ve ark.(135) yaptıkları çalışmada postmenapozal kadınlarda serum sklerostin düzeyleri ile serbest östrodiol indeksleri ve serum östrodiolü arasında anlamlı negatif ilişki bulmuş ve bu negatif ilişkiyi, sklerostinin iskeletten salınımının östrojen-aracılı inhibe olmasına veya östrojen eksikliği ile ilişkili olarak kemik resorpsiyonunun artmış olmasının dolaşıma daha fazla sklerostin salınımına neden olmasına bağlamışlardır. Alternatif olarak, östrojenin sklerostinin dolaşımdan atılmasını da düzenleyebileceğini söylemişlerdir. Sonuç olarak, postmenopozal osteoporozlu kadınlardaki serum PTH düzeyleri ile serum sklerostin; serum östrojen düzeyleri ile de serum sklerostin ve DKK-1 düzeyleri arasında bulunan anlamlı negatif

korelasyon, östrojen ve PTH'nın kemik kütlesi üzerindeki etkileri için sklerostin ve DKK-1'in ilave bir serum belirteci olabileceğini gösterebilir.

Çalışmamızda serum sklerostin ve DKK-1 düzeyleri ile menopoz yaşı, menopoz süresi, VKİ, Ca^{+2} , fosfor, ALP, Mg^{+2} , OC ve 25(OH) D vitamini düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca sklerostin ve DKK-1 aynı yolda aynı yönde rol alan moleküller olmasına rağmen birbiri arasında da bir ilişki saptanamadı ($p>0.05$). Yine Polyzos ve ark.(141) da bizim çalışmamızda olduğu gibi serum sklerostin düzeyleri ile menopoz yaşı, ağırlık, VKİ, düzeltilmiş kalsiyum, fosfat, 25(OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır.

Kalça kırıkları; mortalite, morbitide ve maliyet açısından kamu sağlığının önemli bir sorunudur (172). Kırık riskinin tespit edilip kırık gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir. Kemik kütlesinin kırığın başlıca belirleyici etkeni olmasına karşın, tedavi görmekte olan normal kemik mineral yoğunluğu olan pek çok kadın kırıklara maruz kalmaya devam etmekte, bu da kırık patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmadığını göstermektedir (173).

Osteositler tarafından salgılanan bir protein olan sklerostin ve DKK-1, kemik oluşumuna dahil olan Wnt yolağını inhibe etmek suretiyle kemiğin yeniden modellenmesini etkiler (174). Bu nedenle, biz de çalışmamızda dolaşımdaki artan sklerostin ve DKK-1 seviyelerinin azalan KMY ve artan kalça kırığı riskiyle ilişkili olabileceği varsayımında bulunarak DSÖ'nün belirlediği FRAX^R osteoporotik kırık riski ile korelasyonunu ve FRAX tarafından yüksek ve düşük riskli kabul edilen hastalardaki serum sklerostin ile DKK-1 düzeylerini araştırdık. Herhangi bir OP tedavisi almayan grupta serum sklerostin düzeyleri ile FRAX^R kırık riski arasında pozitif bir ilişki ($r=0.305$ $p=0.018$) bulurken serum DKK-1 düzeyleri ile bulamadık ($p>0.05$). Yine FRAX^R tarafından yüksek ve düşük riskli kabul edilen hastalarda serum sklerostin ve DKK-1 düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulamadık ($p>0.05$). Arasu ve ark.(144) da çalışma grubundaki bireyleri serum sklerostin düzeylerine göre 4 quartile böldüğü çalışmada en yüksek serum sklerostin çeyreğindeki kadınların, en düşük serum sklerostin çeyreğindeki kadınlara oranla, kalça kırığı için 3 kattan fazla artışa sahip olduğunu bulmuşlardır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az sklerostin çalışmasının mevcut olmasına rağmen, serum sklerostin düzeylerinin kemik sağlığı ve kırık riskiyle ilişkili olduğu şeklinde kuvvetli biyolojik

olasılık bulunmaktadır. SOST geninde null mutasyonlar olan ve tespit edilemeyen sklerostin konsantrasyonlarıyla sonuçlanan bireyler şiddetli travmada bile kırık bildirmemişlerdir (175). Arasu ve ark.(144); en yüksek serum sklerostin çeyreğindeki daha düşük KMY'si olan kadınların, en düşük sklerostin çeyreğindeki daha yüksek KMY'si olan kadınlara oranla çok yüksek oranda artan riskine sahip olduklarını bulmuş ve kırık değerlendirmesinde KMY ve serum sklerostin arasında olası bir etkileşim olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine yaptıkları çalışmada daha yüksek KMY grubundaki kadınlar arasında, en yüksek serum sklerostin çeyreği grubunda olanlar, en düşük serum sklerostin çeyreğindekiyle oranla 7 kat fazla kırık riskine; daha düşük KMY grubundaki kadınlar arasında, en yüksek serum sklerostin çeyreği grubunda olanların da, en düşük serum sklerostin çeyreğindekiyle oranla 2.5 kat fazla kırık riskine sahip olduklarını görmüşlerdir. Ardawi ve ark.(176) 707 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında; yüksek SOST seviyelerinin osteoporoz ile ilişkili kırıklarda güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve SOST seviyelerindeki her SD kadar artmaya karşılık kırık riskinin >7 kat arttığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda sklerostin ile FRAX^R skorlama sisteminde yer alan değişkenler ile anlamlı bir ilişki bulamamıza rağmen hesaplanmış FRAX^R kırık riski ile sklerostin düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptadık. Dolayısıyla serum sklerostini, kadınlardaki artan kırık riski için potansiyel bir markır olabilir ve serum sklerostin seviyelerinin KMY ile kombinasyonu kırık riski altında olan kadınları daha iyi tanımlayabilir.

Wnt/ β -katenin yolunun baskılanması, osteoblastik ayrılaşmayı ve çoğalmayı baskılayarak kemik oluşumunu azaltır ve osteoprotegerin düzeyini azaltarak (177) ve RANKL ekspresyonunu arttırarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu da stimüle eder (178). Bazı durumlarda Wnt sinyalindeki artış, osteoblastlardaki osteoprotegerin salınımını arttırarak, RANKL sentezini düzenleyerek dolaylı yolan osteoklastogenezin ve kemik rezorpsiyonunun azalmasına neden olabilir (179). Öte yandan, DKK-1 öncelikle osteoblastları etkileyerek kemik oluşumunu önlemektedir; fakat bazı araştırmacılar DKK-1'in RANKL üretimini arttırarak ve OPG seviyelerini azaltarak kemik rezorpsiyonunda görev aldığını öne sürmüştür. Bu durum, RANKL/OPG oranını kemik rezorpsiyonu yönüne kaydırır. Bu etki, romatoid artrit, talasemi ve çoklu myelom gibi farklı kemik hastalıklarında

gözlenmiştir (180,181). Yine son çalışmalar majör Wnt/beta-katenin antagonisti olan sklerostinin RANKL ekspresyonunu uyardığını göstermiştir (182,183). Biz de son çalışmalara dayanarak, PMO'da Wnt/ β -katenin sinyalizasyonu ve RANKL/OPG sistemi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamızda serum sklerostin düzeyleri ile anlamlı bir ilişki çıkmamasına rağmen, DKK-1 düzeyleri OPG ile negatif ($r=-0.527$ $p<0.05$), sRANKL ile pozitif ($r=0.442$ $p=0.041$) yönlü bir korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar RANKL/OPG sistemi ve Wnt/ β -katenin sinyalizasyon yolağı arasındaki ilişkinin postmenopozal osteoporozda önemli rol oynadığını; Wnt/ β -katenin yolağını hedef alan ajanların osteoblastik etki yanında RANKL/OPG yolağını etkileyerek antirezorptif olarak etki edebileceğini de göstermektedir.

Son yıllarda OPG/RANK/RANKL gibi kemik döngüsünü ortaya koyan yeni belirleyicilerin tespit edilmesi; kemik yıkımının arttığı, kemik kütesinin azaldığı ve kırık riskinin arttığı çeşitli kemik hastalıklarının tedavilerinin ve yeni terapötik ajanların belirlenmesi açısından önem teşkil etmektedir (184). RANKL/RANK/OPG yolunun keşfiyle, postmenopozal osteoporoz patogenezinde ve romatoid artrit fokal ve jeneralize kemik kaybının yanı sıra eklem inflamasyonunun da patofizyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (185).

Franchimont ve ark.(186) yaptığı çalışmada artan ostopeni, osteoporoz ve kırıklarla ilgili olan Crohn hastası olan kişilerin sRANKL düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Uemura ve ark.(187), dolaşımdaki sRANKL düzeylerinin artmasının direkt veya indirekt olarak postmenopoz dönemdeki kadınların kemik kaybı ile açıklanacağını ileri sürmüşlerdir. Browner ve ark.(188) hormon replasman tedavisi gören postmenopoz hastaların serum OPG düzeylerini hormon replasman tedavisi görmeyen bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavi gören hastaların serum OPG düzeylerinin daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Mizuno ve ark.(189) genetik yapısı değiştirilerek OPG üretimi durdurulan farelerde şiddetli osteoporoz geliştiği ve osteoklast sayısının arttığını saptamışlardır. Kim ve ark.(190) erkek ve genç yaşta olmalarına rağmen osteoporozu olan bireylerde sRANKL seviyelerinin sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Jabbar ve ark.(191) yaptığı çalışmada ise postmenopoz osteoporozlu hastalarda RANKL, OPG ve OPG/RANKL oranını postmenopoz kadınlara göre yüksek, ayrıca kemik turnover markırlarının artmış düzeyleriyle ilişkili bulmuşlardır.

Liu ve ark.(192) yaptığı çalışmada postmenopoz kadınlarda serum OPG düzeyini premenopoz kadınlardan yüksek, RANKL ve RANKL/OPG oranını düşük bulmuşlar; ayrıca normal, osteopenik ve osteoporotik olmak üzere gruplara ayrılmış postmenopoz kadınlar arasında OPG, RANKL ve RANKL/OPG düzeyleri arasında farklılık bulunmadığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda bulunan sonuçlar; yapılan çalışmalara genelde benzer olarak, gruplar bütün olarak değerlendirildiğinde postmenopoz osteoporozlu hastaların serum sRANKL düzeyleri kontrollere göre yüksek ($p<0.05$) bulunurken OPG düzeyleri arasında fark bulunamadı ($p>0.05$); ancak OPG/sRANKL oranı OP grubunda anlamlı düşüktü ($p=0.005$). Yine ilaç kullanımının etkisini elimine etmek için gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde herhangi bir OP tedavisi almayan osteoporoz hastalarında kontrollere göre sRANKL düzeyleri daha yüksek ($p<0.05$), OPG düzeyleri ($p<0.05$) ve OPG/sRANKL oranı düşük ($p=0.006$) bulundu.

OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir (108). Ancak RANKL ve OPG'nin KMY üzerindeki etkilerine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Stern ve ark.(193) yaptığı çalışmada OPG ile KMY arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışken, RANKL ile KMY arasında negatif ilişki bulmuşlardır. Jabbar ve ark.(191) yaptığı çalışmada lomber omurga ve femoral boyun KMY'sini en iyi OPG ve RANKL düzeyleri ile tahmin edildiğini bulmuşlardır. Kim ve ark.(190) dolaşımdaki OPG ve sRANKL seviyelerinin kemik kütlesi ve paratiroid hormon dışındaki kemik turnover markırları ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Oh ve ark.(194) serum OPG değerlerinin omurga ve femur boynu KMY ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Liu ve ark.(192) yaptığı çalışmada RANKL, OPG seviyeleri ile KMY arasında korelasyona rastlamamışlardır. Çalışmamızda FN KMY ile OPG arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon ($r=0.457$ $p=0.022$) saptanmışken, sRANKL düzeyi ile ve OPG/sRANKL oranı ile herhangi bir korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). Bu sonuçlar; OPG'nin kemik dansitesinin önemli bir belirleyicisi olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bisfosfonatların ve teriparatidin, osteoblast-osteoklast hücreleri üzerinde karşıt etkileri vardır ve RANK/RANKL/OPG sistemi üzerine etkili olabilecekleri beklenmektedir; ancak bu konudaki araştırmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamızda

bisfosfonat ve TPTD tedavisi alan hastalarda herhangi bir OP tedavisi almayan hastalara göre OPG düzeyleri yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ancak sRANKL ve OPG/sRANKL düzeylerinde bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Bu sonuçlar pamidronat ile tedavi edilen Paget hastalarında (195) ve risedronat ile tedavi edilen osteoporozlu kadınlarda (196) OPG seviyesinde artış bildiren çalışmalar ile uyumlu bulunmakla birlikte literatürde etidronat ile tedavi edilen romatoid artiritli hastalar (197), tiludronat (198) ya da risedronat (199) ile tedavi edilen postmenopozal osteoporozlu hastalarda olduğu gibi serum OPG seviyelerinde bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. RANKL'nin bisfosfanat tedavisine verdiği yanıt ile ilgili veriler de çelişkili ve sınırlı olup hiçbir değişikliğin olmadığını (196) ya da azalma (195) olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Elde edilen in vitro verilerle, osteoblast-benzeri hücrelerde zoledronik asitin RANKL'yi parçalayan bir enzim olan TACE'nin up-regülasyonu aracılığıyla transmembran RANKL'nin parçalanmasını sağlayarak RANKL düzeyini düşürebildiği gösterilmiştir. Ancak insanlarda kemik metabolizmasında bisfosfonat ile uyarılan değişim süreçlerinde RANKL'nin rolü henüz net değildir. Bizim çalışmamız ise bisfosfonat tedavisinin serum OPG düzeylerini artırdığını, sRANKL düzeylerini ise değiştirmedığını düşündürmektedir. Bisfosfonatların osteoblastik kemik kök hücreleri üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar da giderek artmaktadır (196). Akabinde bisfosfonatların, iyi tanımlanmış bir kemik rezorbe edici sitokin olan osteoblastik IL-6 salgısını azaltarak osteoklastik aktiviteyi inhibe edebileceği de gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan raporlarda bisfosfonatların insan fetal osteoblastik kök hücre dizisinin proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı uyarabileceği ve vertebral kemik hücrelerinde osteoblastik apoptozu azaltabileceği gösterilmiştir. Osteoblastik hücreler tarafından üretilen OPG, bisfosfonat tedavisi sırasında osteoblast kökenli anti rezorptif faktörün modülasyonu ile ilişkili olması olası olan önemli bir aday bir faktördür. Primer insan trabeküler osteoblastlarında OPG'nin pamidronat ve zoledronat ile önemli ölçüde up-regüle olduğunu gösteren in vitro veriler mevcuttur. Bu bulgular yakın zamanda Pan ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, osteoblastların maruz kaldıkları zoledronat dozları ile salgılanan OPG protein düzeylerindeki artış arasında zamana ve doza bağlı bir ilişki olduğunun gösterilmesi ile de doğrulanmıştır. Bisfosfonat tedavisi sonrasında OPG düzeyindeki artışın

nedeni tam olarak bilinemese de birkaç mekanizmayla açıklanabilir (196). Birincisi bisfosfonatlar osteoklastik aktiviteyi baskımlarken sekonder olarak osteoblastik proliferasyonu ve farklılaşmayı da etkilemekte buna yanıt olarak da her bir hücreden salınan OPG düzeyleri artmaktadır (200). İkincisi bisfosfonatlar direkt olarak OPG gen ekspresyonunu ve protein sekresyonunu artırabilir (201). Bu sonuçlar bisfosfonat tedavisinin OPG/RANKL yolağı üzerinde etkili olduğunu desteklemekle birlikte bu etkileri daha net olarak anlayabilmek ve bisfosfonat tedavisinde OPG düzeylerinin takip amaçlı kullanımının araştırılmasında hasta sayısının artırılarak daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. TPTD tedavisi sonrası serum RANKL ve OPG seviyelerini değerlendiren çalışmalar ise sınırlıdır. Buxton ve ark.(202) glukokortikoidin neden olduğu osteoporozu olan hastalarda yaptıkları çalışmada, altı aylık tedavi sonrasında OPG düzeylerinin azaldığını, RANKL düzeylerinin ise arttığını bulmuşlardır; ancak kontrol grubunda da OPG düzeylerinde azalma gözlenmiş ve kortikosteroid tedavisinin kendisinin de OPG seviyelerini düşürmesi nedeniyle bu azalma glukokortikoid etkisine bağlanmıştır (203). Buxton ve ark.(202)'nin çalışması, glukokortikoidin neden olduğu postmenopozal osteoporoz ile ilgili olması nedeniyle bizimkinden farklıdır. Anastasilakis ve ark.(199)'nin ise postmenopozal osteoporozlu hastalarda yaptıkları çalışmada; altı aylık TPTD tedavisi sonrasında serum OPG düzeylerinde bir değişim olmadığı, serum RANKL düzeylerinde ise azalma olduğu ancak bu sonucun da kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamız ise TPTD tedavisinin serum OPG düzeylerini artırdığını, sRANKL düzeylerini ise değiştirmedığını ve OPG'nin TPTD'nin etkilerine aracılık edebileceğini düşündürmüştür. Ancak elde edilen sonuçların çeşitli olması ve yapılan çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle benzer hasta gruplarında daha fazla hasta sayısı ile daha kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

OPG kemik remodeling biriminde kemik rezorpsiyonunu bloke etmek için RANKL'a bağlanarak tuzak reseptör gibi davrandığından, yüksek OPG serum düzeylerinin azalmış kemik rezorpsiyonu, yüksek kemik yoğunluğu ve azalan kalça kırığı riski ile ilişkili olması makuldür; ancak alternatif olarak, yüksek serum OPG düzeyleri artmış kemik rezorpsiyonuna sekonder olarak meydana gelebilir ve yüksek serum düzeyleri kompensatuvar mekanizmayı yansıtabilir (204). Bucay ve ark.(205)

OPG'nin bloke edildiği farelerde, osteoklast sayısı, kortikal ve trabeküler kemik porozitesinde artış ile kemik kırılabilirliğinde artma olduğunu ve kemik gücü ve dansitesinde azalmayla birlikte erken dönemde ve hızla OP geliştiğini saptamışlardır. Fahrleitner ve ark.(206) düşük serum OPG düzeylerinin osteoporotik fraktür için risk faktörü olabileceğini tespit etmişlerdir. LaCroix ve ark.(204) ise postmenopozal kadınlarda yaptıkları çalışmada OPG düzeylerinin, artmış kalça kırığı riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuşlar; ancak aynı ilişkiyi sRANKL düzeyleri ve OPG/sRANKL oranı ile gösterememişlerdir. Bu bulgular yüksek serum OPG düzeylerinin iskelet dokularında kalça kırığı için artmış riske yol açan artmış osteoklastogeneze ve kemik rezorpsiyonuna yanıt olduğu hipotezi ile uyumludur. Bizim ise çalışmamızda hastalarımızdaki kırık varlığını net olarak tespit edemediğimiz için hastalarımızın FRAX^R skoru ile kalça kırığı riskini hesapladığımızda kalça kırık riski ile serum OPG, sRANKL düzeyi ve OPG/sRANKL oranı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Yine FRAX^R a göre belirlediğimiz düşük ve yüksek kalça kırığı riski olan hasta grupları arasında da serum OPG, sRANKL düzeyi ve OPG/sRANKL oranı farklı bulunamadı ($p>0.05$).

Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilirler ve RANKL sentezini indükleyen pek çok faktör osteoblastlarda OPG sentezini de düzenler. Genellikle RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte olur. OPG/RANKL oranını azaltan PTH, OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır. IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF- α gibi bazı sitokinler, PGE 2, pek çok mezenkimal transkripsiyon faktörü ve 1,25 (OH)₂ vitamin D3 gibi pek çok faktör kemik rezorpsiyonuna sebep olurken, OPG/RANKL oranını artıran östrojen (osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırır ve RANKL sentezini inhibe eder) ve TGF- β (OPG sentezini artırır) antirezorptif etki gösterir (108,109). Çalışmamızda VKİ, Ca⁺², Mg⁺², E2, PTH, D vitamini ile OPG ve sRANKL düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Jabbar ve ark.(191) yaptığı çalışmada postmenopoz osteoporozlu hastalarda OC düzeyini osteoporoz olmayan postmenopoz kadınlara göre yüksek bulmuşlardır. Browner ve ark.(188) yaptığı çalışmada OPG ile OC arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Liu ve ark.(192) yaptığı çalışmada, RANKL ve RANKL/OPG oranı ile OC arasında ters ilişki

bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda OPG ile ALP arasında negatif yönlü bir ilişki ($r=-0.534$ $p=0.006$) bulunmuşken, OC ile bulunmadı ($p>0.05$); yine OPG/RANKL ve RANKL'in serum düzeyi ile ALP ve OC arasında da herhangi bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

OP gelişiminde, kısa boylu ve ince yapılı kişiler, iri yapılı, kilolu kişilere göre daha yüksek riske sahiplerdir. Vücut ağırlığı kemik kütlesinin en kuvvetli belirleyicilerindendir. Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki muhtemelen komplekstir ve birçok faktörden etkilenmektedir. Vücut ağırlığı kemik yoğunluğunu çeşitli yollardan etkileyebilir. Obezite ilişkili mekanik yük, vücut ağırlığı ile KMY arasındaki aynı yönlü ilişkiye katkıda bulunuyor olabilir. Bunun kısmen nedeni, vücut yağ dokusu ya da kas aracılı mekanik etkiler nedeniyle kemiğe artmış oranda binen yüküdür (207). Bununla beraber, bu koruyucu etki aynı zamanda yük taşımayan kemik bölgelerinde de gözlenmiştir. Bu gözlem, iskelete binen yükten öte başka faktörlerin de olaya karışıyor olabileceğini akla getirmektedir (208). Kilosu fazla olan kadınlarda kalsiyum emilimi daha efektiftir ve bu kişiler paratiroid hormona karşı daha az duyarlıdır. Ayrıca yağ dokusu androjenlerin östrojene dönüşümünü kolaylaştırırken düşme sırasında şok emici bir rol oynayarak kırık olasılığını azaltır (209). VKİ düşük olan postmenopozal kadınların risk grubunda olduğu, özellikle MEDOS (6 Akdeniz ailesi ve 14 merkezde yapılan osteoporoz risk grupları ve kalça kırıkları çalışması) araştırmaları sonucunda saptanmıştır (210). Bize göre, östrojenin ve artan vücut ağırlığına bağlı mekanik yüklenmenin OP'ye karşı koruyucu olduğu inkar edilemeyecek bir gerçek olsa da genetik, çevresel faktörler, beslenme ve yaşam stilinin OP gelişimi üzerine etkisi de yadsınmaz. Çalışmamızda da osteoporozlu hastalarımızın VKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük ($p<0.001$), menopoz süresi fazlaydı ($p<0.001$). Boy ve menopoz yaşı açısından bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Osteoporozlu hastaların arasında ise VKİ açısından gruplar arasında bir fark yoktu ($p>0.05$). En düşük LI-L4 KMY değerleri TPTD grubundaydı ($p<0.05$). Ancak FN KMY ve femur total KMY değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Teriparatid tedavisi, yüksek fraktür riski olan ve antirezorptif tedaviye beklenen yanıtı vermeyen kişilerde kullanılır. Genelde TPTD tedavisi osteoporozlu

hastaya en son uygulanacak tedavi olarak görülür. Etkili fakat nispeten pahalı bir ilaçtır ve parenteral uygulanması gerekir. Çalışmamızda da FRAX'a göre belirlenmiş kalça kırığı riski açısından yüksek riskli olan hastaların %55,6'sı, yüksek ve orta riskli hastalar birlikte değerlendirildiğinde %85,6'sı bu grupta yer alıyordu.

Kadınlarda 35 yaşından sonra, KMY'nin yaklaşık olarak her yıl %0,1'i kaybedilmektedir. Menopoz sonrası dönemde ise bu kayıplar %23 oranına yükselmektedir ve menopozdan sonra en hızlı kemik kaybı vertebralarda olmaktadır (211). Yapılan araştırmalar, menopoz süresi uzadıkça OP gelişme riskinin arttığını göstermektedir (212). Çalışmamızda osteoporozlu hastaların menopoz süresi kontrollere göre belirgin yüksekti ($p<0.001$); ancak menopoz yaşı açısından bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Osteoporozlu hastaların arasında ise anlamlı oranda en yüksek menopoz süresine ($p<0.05$) TPTD grubu sahipti.

KMY ölçümleri kemik dokusunun statik durumunu yansıtırken, biyokimyasal kemik belirteçleri dinamik durumu yansıtmaktadır. Buna bağlı olarak kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin KMY ile birlikte değerlendirilmesi en uygun yaklaşımdır (213). Primer OP'de rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içinde olduğu için kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder OP ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek olanları belirlemek, tedavi tipini seçmek ve özellikle antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerden yararlanılır (214).

Osteoporoz sık rastlanan metabolik bir hastalık olmasına karşın erken tanısız kriterlerin olmaması, OC düzeylerinin bu hastalıkta biyolojik bir markır olup olmayacağı üzerine dikkat çekmiştir. Ancak serum OC düzeyleri, PMO'da normal, yüksek ve düşük olabilir. Bu değişkenlik kemik formasyon düzeyindeki değişikliğe bağlıdır. Hızlı kemik döngüsü ile karakterize durumlarda serum OC düzeyleri yükselir (215). Bir çalışmada PMO'lu kadınlarda serum OC düzeylerinin OP'si olmayan hastalara göre daha düşük olduğu, PTH seviyeleri ile serum OC ve kalsiyum düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (216). Ohta ve ark.(217)'nin yaptığı bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranının ve ALP ile OC serum seviyelerinin premenopozal kadınlara göre önemli derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir. Minura ve

ark.(218) premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken; postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid, piridinolin ve ALP değerleri ile KMY arasında negatif korelasyon ve PICP miktarı ile kemik kaybı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Yine Garnero ve ark.(214)'nın menopoz sonrası 20 yıldan fazla geçmiş olan 653 Avrupalı kadında yaptıkları çalışmada, en düşük kemik yoğunluğuna sahip kadınlarda OC, NTX, CTX ve ALP seviyeleri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük kemik yoğunluğu olan yaşlı kadınlarda kemik döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur. Literatürde KMY ile biyokimyasal göstergeler arasındaki muhtemel ilişkiye ters düşen sonuçlar da mevcuttur. Şenocak ve ark.(219) 35 postmenopozal osteoporozlu ve 15 postmenopozal sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, KMY ile biyokimyasal göstergeler arasında bir ilişki bulamamışlardır. Gürer ve ark.(220) postmenopozal 23 osteoporotik ve 44 osteopenik ile premenopozal 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, OP ve osteopenisi olan olgularda KMY ile ALP, OC, TRAP ve CTX seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda, Ca^{+2} , fosfor, Mg^{+2} ve kemik yapım markırlarından OC ve total ALP düzeylerini ölçtük. Kemik yıkım markırlarını ölçmedik. Herhangi bir osteoporoz tedavisi almayan hastalarla Ca^{+2} , fosfor, ALP düzeylerinde kontrollere göre anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) ve KMY ile herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). D vitamin düzeyleri OP grubunda kontrole göre yüksek ($p=0.003$); yine ibandronik asit tedavisi gören grupta kontrol ve yeni tanı grubuna göre yüksek ($p<0.05$) bulundu. Tedavi alan osteoporoz hastaları kalsiyum ve D vitamini desteği aldığı için bu gruplarda doğru bir karşılaştırma yapılamadı. OP tedavisi alan hastaların, D vitamini yanında; kalsiyum desteği de almasına rağmen D vitamin düzeylerinin yüksek çıkıp kalsiyum düzeylerinde diğer gruplarla arasında fark bulunmaması da kan kalsiyum düzeylerinin sıkı bir şekilde kontrol edildiğini göstermektedir. OC düzeyleri ise OP grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$). Bu durum OP'li hastaların kemik döngüsünün daha hızlı olması ile açıklanabilir. OC ile FT KMY arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu ($r=-0.466$ $p<0.05$). Bu durum artmış rezorpsiyona sekonder gelişmiş artmış kemik döngüsünün bir sonucu olabilir.

Magnezyum paratiroid hormon salgılanımı ve etkileri üzerinde de önemli rol oynar. İntestinal Mg^{+2} emilim miktarı diyetin magnezyum içeriğine bağlıdır. Mg^{+2} homeostazisi primer olarak böbrekler tarafından düzenlenir. Magnezyum, kemikteki makromineralardan biridir ve hem kemik matriksini hem de mineral metabolizmasını etkiler. Mg^{+2} eksikliği; kemik büyümesinde duraklama, osteoblastik ve osteoklastik aktivitede azalma, osteopeni ve kemik kırılabilirliğinde artışa yol açar. Mg^{+2} , hidroksiapatit kristallerinin stabilizasyonu aracılığı ile de kemiğin kırılabilirliğini önler ve amorf kalsiyum fosfatı stabilize etmek için ATP ile sinerjistik olarak hareket eder. Hipomagnezemi, D vitamini etkisine periferik direnç, PTH direnci ve hipokalsemi ile sonuçlanabilir (221). Mg^{+2} ve OP arasındaki bağlantıyı gösteren daha birçok kanıt mevcuttur. Deney farelerinde şiddetli Mg^{+2} eksikliğinin kemik mineral homeostazında ve kemik metabolizmasında önemli değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler, kemik büyümesinin ve hacminin azalması, artmış veya değişmemiş kalsiyum miktarlarıyla birlikte iskelet fragilitésinin artmasıdır (222). Renal ve intestinal hastalıklar, aşırı alkol alımı, reflü tedavisi için kullanılan antiasidler ve diğer medikal tedaviler, diyetle az Mg^{+2} alma gibi nedenlerle Mg^{+2} eksikliği oluşan kişilerde sıklıkla kalsiyum eksikliği, kemik kütlelerinde azalma ve OP gelişir. Bu kemik kaybının ne kadarının Mg^{+2} eksikliğine, ne kadarının kalsiyum eksikliğine bağlı olduğu net değildir. Az sayıda çalışmada orta yaşlı kadınlarda Mg alımı ile KMY ve kemik rezorpsiyon belirleyicileri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ve Mg^{+2} desteği ile KMY' de artma gözlenmiştir. Çalışmamızda, TPTD tedavisi alan grupta Mg^{+2} düzeyleri diğer gruplara göre daha düşüktü ($p < 0.001$), diğer gruplar arasında ise fark yoktu ($p > 0.05$). Bu da bu gruptaki hastaların besinler ile yeterli magnezyum alamamasından ya da magnezyumun bağırsaktan emiliminin bozuk olmasından kaynaklanabilir.

Postmenopozal osteoporoz, östrojen eksikliğine bağlı son derece yaygın bir hastalıktır. Östrojen çekilmesi, kemiğin yeniden modellenmesi şiddetini arttırdığından menopoz sırasında kemik kaybı hızlanır. Östrojen, birçok mekanizma ile hem trabeküler kemik yüzeyinde hem de kortikal kemiğin haversian kanallarında gerçekleşen kemik yeniden yapılanma süreci üzerine farklı basamaklarda etkili olabilir (37). Östrojenin kemik dokusu üzerindeki etkileri şöyle sıralanabilir: a) T-lenfositlerce sitokin üretimi b) stromal hücreler ya da osteoblastlarca RANKL ya da

osteoprotegerin sentezini değiştirici etki c) farklılaşmış osteoklastların direk inhibisyonu d) osteoblastlar ya da osteositlerin aracılık ettiği kemik formasyonu üzerine olan etkiler. Çalışmamızda osteoporozlu hastaların serum östrodiol düzeyleri kontrollere göre belirgin dūřüktü ($p < 0.001$), osteoporozlu grupta ise gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$); ancak en dūřük düzey TPTD tedavisi alan gruptaydı. Ancak VKİ, menopoz süresi ve KMY değerleri ile herhangi bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Vitamin D, gerek kalsiyum dengesindeki rolü gerekse osteoblastlar üzerindeki direkt etkisi ile kemik sağlığı açısından önemlidir. Bu nedenle, kalsiyum ve D vitamini takviyesi, osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde önemli bir rol oynar (43). Yaşlılarda, böbrekte 1-alfa hidrosilaz aktivitesinin azaldığı, derinin daha fazla vitamin D yapamaması nedeniyle vitamin D seviyelerinin dūřtüęü gösterilmiştir. Vitamin D metabolizmasındaki bu değişikliklerin yanısıra intestinal hücrelerde vitamin D etkisine bağırsakta direnç gelişerek kalsiyum emilimi için gerekli yüzey azalabilir. Bütün bunların net sonucu, absorbe edilen kalsiyum düzeyinin dūřmesidir. Dūřen kalsiyum seviyelerini düzenlemek amacıyla artan PTH (sekonder hiperparatiroidizm) kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına, kemik kaybına ve kırık riskinin artmasına neden olur (39). Çalışmamızda OP grubunda D vitamini düzeyleri kontrollere göre yüksekti ($p = 0.003$), PTH düzeyleri arasında ise fark yoktu ($p = 0.061$). Bu durum OP grubundaki hastaların kalsiyum ve D vitamin desteği almasına bağlandı. Gruplar ayrı olarak incelendiğinde de TPTD ve ibandronik asit tedavisi gören gruptaki hastalar, kalsiyum ve D vitamin desteği aldıklarından D vitamini düzeyleri osteoporoz tedavisi almayan gruba göre yüksekti ($p < 0.05$); ancak osteoporoz tedavisi almayan grupla kontrol grubu arasında hem D vitamini hem de PTH düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde TPTD tedavisi alan grupta PTH düzeyleri belirgin dūřükken ($p < 0.05$) diğer gruplar arasında ise bir fark yoktu ($p > 0.05$).

İntakt PTH kemikte ve böbrekte Ca^{+2} ve fosfor metabolizması üzerinde önemli rol oynar. Direkt etkisi osteoblastları uyararak kemik yapımını artırması ve beraberinde kalsiyumun renal tübüler geri emilimi ile fosfatın atılımını artırması şeklinindedir. İndirekt etkisi ise 1,25 dihidroksivitamin D üretimini etkileyerek kalsiyumun intestinal emilimini artırması yoluyla (223). TPTD ve PTH osteoblastlar ve böbrek üzerinde reseptörlere benzer afiniteye bağlanırlar, kemik ve

böbrek üzerinde benzer fizyolojik etkiler meydana getirirler (224). Yapılan klinik çalışmalar TPTD tedavisinin mineral metabolizması üzerine etkilerinin olduğunu göstermiştir TPTD tedavisinin akut etkilerinin doz bağımlı olarak serum Ca^{+2} seviyelerinde geçici yükselmelere neden olduğu ve bu nedenle tekrarlayan hiperkalsemisi olan hastalarda bazen tedavinin sonlandırılması gerektiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte TPTD tedavisinin kronik etkilerinin serum Ca^{+2} seviyelerinde nadiren hiperkalsemi bulgusu oluşturduğudur. Anastasilakis ve ark. (225) TPTD tedavisi uygulanan 25 PMO'lu hasta (grup 1) ile paratiroidektomi uygulanan ve ilaç tedavisi almayan 19 primer hiperparatiroidili PMO'lu olguda (grup 2) kemik biyokimyasal belirleyicilerinin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Grup 1'de 6 aylık günlük subkutan TPTD tedavisini takiben normal referans aralıkları içinde serum Ca^{+2} ve ALP düzeylerinde anlamlı düzeyde artış, PTH düzeyinde anlamlı düzeyde azalma saptamışlardır. Bununla birlikte grup 2'de beklenildiği gibi serum Ca^{+2} , ALP, PTH düzeylerinde paratiroidektomi sonrası anlamlı düzeyde azalma gözlemlenmişlerdir.

Anastasilakis ve ark.(226) yerleşmiş PMO'lu 36 hastada gerçekleştirdiği prospektif bir diğer çalışmada 18 aylık 20 μ g/gün subkutan TPTD tedavisinin PTH üzerine olan etkilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada TPTD tedavisi başlangıcında, 1'inci saat, 1'inci gün ile 1, 6, 12, 18 ve 24'üncü ayda serum Ca^{+2} , fosfor, total ALP, PTH seviyeleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda PTH'nın, TPTD uygulanmasını takiben tedavinin 1'inci saatinden itibaren baskılandığı ve tedavi uygulandığı sürece bu baskılanmanın devam ettiği, tedavi bitiminden 6 ay sonra ise PTH seviyelerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada ALP'nin PTH'ya göre negatif bir patern gösterdiği saptanmıştır. Total ALP seviyelerinin Anastasilakis ve ark.(226) da olduğu gibi tedavinin en erken 6'ncı ayında anlamlı artış gösterdiğini, TPTD tedavisi boyunca ALP'nin yüksek seviyelerde seyrettiğini ve tedavi sonlandırıldıktan sonra seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile ALP'nin, TPTD aktivasyonunu değerlendirmede daha spesifik bir kemik belirteci ile değerlendirme yapılamadığı durumlarda kullanılabileceğini iddia etmişlerdir. Yine bu çalışmada serum Ca^{+2} , fosfor seviyelerinin çalışma boyunca normal aralıkta seyrettiğini tespit etmişlerdir. Literatürde TPTD tedavisinin PTH'yı baskıladığı saptanmıştır. Bununla birlikte TPTD tedavisi ile kemik yapımının uyarılmasına bağlı

olarak hem BMP'ler hem de Wnt standart yolağı ile osteoprogenitör mezenkimal hücrelerde kemik yapım belirteçlerinden ALP düzeylerinin artışına neden olduğu gösterilmiştir (225-227). Benzer şekilde Harman ve ark.(228) da TPTD tedavisi alan 15 hastada yaptıkları çalışmada serum ALP ve OC düzeylerini almayanlara göre yüksek bulmuşlardır. Bu durum TPTD yanıtının etkin olduğunu destekleyen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Klinik çalışmalarda TPTD tedavisinin 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerini artırdığı, 25-hidroksivitamin D düzeylerini ise azattığı gösterilmiştir. On iki aylık TPTD 20 µg/gün tedavisi ile ortalama serum 1,25(OH)₂ D₃ düzeyleri tedavi öncesine göre kadınlarda %19, erkeklerde %14 oranında artış göstermiştir. 25-hidroksivitamin D düzeylerinin ise 12'nci ayda tedavi öncesine göre kadınlarda TPTD grubunda %19 oranında, erkeklerde ise %10 oranında azaldığı saptanmıştır (229). Çalışmamızda da TPTD tedavisi alan hastalarda kalsiyum ve D vitamini değerlendirmesi hataların takviye almasından dolayı değerlendirilemedi. Serum PTH düzeyleri TPTD grubunda ilaç kullanmayan osteoporoz hastalarına göre literatürle uyumlu olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$); ancak ALP ve OC düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen farklı bulunamadı ($p>0.05$). Fark bulunmamasının nedeni bu gruptaki hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda serum fosfor düzeylerinde de literatürle uyumlu olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bifosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatlar kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik yıkımını azaltmaktadır. Böylece kemik mineral yoğunluğunu artırmakta ve biyokimyasal yapım ve yıkım belirteçlerini azaltmaktadır. Bu durum bisfosfonatların osteoklastik aktivitenin yanında sekonder olarak osteoblastik aktiviteyi dolayısıyla kemik döngüsünü baskılamasına bağlıdır (230). Antirezorptif ilaçlarla kemik rezorpsiyon belirteçlerindeki azalma, ikinci haftadan itibaren açığa çıkmakta ve tedavinin 3. ayında en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (231). Dobnig ve ark.(196) 12 aylık bisfosfonat tedavisi sonrasında osteokalsin düzeylerinde % 23'lük bir azalma saptamışlardır. Yılmaz ve ark.(232)'nin yaptığı çalışmada 12 aylık risedronat tedavi sonrası kemik yapım belirleyicileri olan serum osteokalsin, alkalin fosfataz ve düzeylerine bakıldığında; hastaların osteokalsin ve ALP düzeylerinde tedavi

başlangıcına göre 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür. Yeter ve ark.(233)'nin yaptığı çalışmada da serum Ca^{+2} , fosfor, total ALP, PTH, OC, D vitamini düzeyeri risedronat tedavisinin 3., 6., 9. ve 12. aylarında ölçülmüş, serum ALP ve OC düzeyinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 12. ayda anlamlı düzeyde düşüş, serum D vitamini düzeyinde ise 12. ay kontrollerinde anlamlı bir artış saptamışlardır. Diğer biyokimyasal parametrelerde ise anlamlı bir değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Bizim de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ibandronik asit tedavisi alan grupta, serum ALP ve OC düzeyleri tedavi almayan yeni tanı almış osteoporozlu hastalara göre belirgin düşük bulundu ($p<0.05$), diğer parametrelerde ise bir fark bulunamadı ($p>0.05$). D vitamini ve Ca^{+2} değerleri ise hastaların takviye alması nedeniyle değerlendirilemedi.

Sonuç olarak elde ettiğimiz sonuçlar; Wnt/ β -katenin ve OPG/RANKL yolağının OP patogenezinde önemli olduğunu; östrojen ve PTH'nın kemik kütlesi üzerindeki etkilerinde ve kırık oluşum riskinde sklerostinin ilave bir serum belirteci olabileceğini; OPG'nin ise bisfosfonat ve TPTD tedavisinin kemik üzerindeki etkilerinde rol alabileceğini gösterebilir. Yine OPG ile kemik kütlesi arasındaki ilişki bu proteinin bir belirteç olarak kullanılabilmesini düşündürse de bu makırların kemik dansitesinin belirleyicisi olarak osteoporoz tanısında kullanılabilirliğine karar vermede daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya, İç Hastalıkları Endokrin ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalları tarafından ortak yürütülen ve postmenopozal osteoporozlu kadınlarda serum sklerostin, DKK-1, OPG, sRANKL düzeylerini, bu parametrelerin KMY değerleri, kırık riski ve diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisini; bisfosfonat (ibandronik asit) ve anabolik bir ajan olan teriparatid tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisini araştırdığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

Çalışmamızda tüm OP grubunda serum sklerostin, sRANKL, DKK-1 düzeyleri anlamlı yüksek, OPG/RANKL oranı ise düşük bulundu. İlaç kullanımını elimine etmek için hastalarımızı gruplandırdığımızda hiç tedavi almamış yeni tanı konmuş osteoporoz hastalarında kontrollere göre serum sklerostin, sRANKL düzeyleri anlamlı yüksek; serum OPG düzeyleri ve OPG/RANKL oranı düşüktü. Serum DKK-1 düzeylerinde ise bir fark bulunamadı. Bu durum Wnt/ β -katenin yolağının ve OPG/RANKL sisteminin osteoporoz patogenezinde rol oynayabileceğini ve osteoporoz tedavisinde hedef moleküller olabileceğini gösterebilir. Çalışmamızda bisfosfonat ve TPTD tedavisi alan hastalarda OPG düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu sonuç, özellikle bisfosfonat tedavisinin OPG/RANKL yolağı üzerinde etkili olabileceğini; serum OPG düzeyleri ile FN KMY arasında bulduğumuz pozitif yönlü ilişki de OPG'nin kemik dansitesinin belirleyicisi olabileceğini desteklemekle birlikte bu etkilerin daha net olarak anlaşılmasında ve OPG düzeylerinin takip amaçlı kullanımının araştırılmasında hasta sayısının artırılarak daha kapsamlı ve ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Yine çalışmamızda serum sklerostin düzeyleri ile E2 ve PTH; serum DKK-1 düzeyleri ile de E2 arasında ters yönde bulduğumuz ilişki ve TPDT tedavisi alan hastalarda anlamlı olmasa da sklerostin düzeylerinin daha düşük, DKK-1'in ise daha yüksek olması östrojen ve PTH'nın kemik kütlesi üzerindeki anabolik etkilerinde sklerostin ve DKK-1'in ilave bir serum belirteci olabileceğini gösterebilir. Ancak bu sonuç daha fazla hasta sayısı ile ve hastaların TPTD tedavisi öncesinde sklerostin ve DKK-1 düzeylerinin ölçülmesi ile daha netlik kazanabilir ve daha ileri inceleme olarak da tedavi takibindeki değerleri ve serum belirteci olarak kullanılabilirliği araştırılabilir. Çalışmamızda hastalarımızdaki kırık varlığını ya da yokluğunu

görüntüleme yöntemleri ile kesin olarak tespit edemediğimiz için OPG, sklerostin, sRANKL, DKK-1 düzeylerinin kalça kırığı ile ilişkisinin araştırılmasında FRAX^R kalça kırığı riski ile korelasyonuna bakılabildi ve serum sklerostin düzeyleri ile arasında pozitif yönlü bir ilişki bulundu. Bu durum yüksek sklerostin düzeylerinin kırıkla ilişkili olabileceğini, serum sklerostin düzeylerinin KMY değerleri ve diğer risk faktörleri ile kombine edildiğinde kalça kırığı riskini öngörmesi bakımından yararlı olabileceğini gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285(6):785-795.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(11):897-902.
3. Pandur P, Maurus D, Kuhl M. Increasingly complex: new players enter the Wnt signaling network. *Bioessays*. 2002;24(10):881-884.
4. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:781-810.
5. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin Rank ve Rank Ligandı. *Turk J Biochem*. 2007;32(4); 178–184.
6. Krupnik VE, Sharp JD, Jiang C, Robison K, Chickering TW, Amaravadi L, Brown DE, Guyot D, Mays G, Leiby K, Chang B, Duong T, Goodearl AD, Gearing DP, Sokol SY, McCarthy SA. Functional and structural diversity of the human Dickkopf gene family. *Gene*. 1999;238(2):301-313.
7. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des*. 2001;7: 613-35.
8. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Therap*. 2007; 9(1):1-7.
9. Patient safety information about radiation risks. Available at: www.radiologyinfo.org. Accessed, 2012.
10. Delmas PD. The role of markers of bone turnover in the assesment of fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 1998;8:32-36.
11. David G, Dolores S. Metabolic Bone Disease. In: David G, editör. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2007.p.316-317.

12. Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM, editörs. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Lippincott;1998.p.1453-74.
13. Cassandra A, Thomas AE. Osteoporosis. In:Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editörs. *The Bone Organ System: Form and Function*. San Diego:2001. p.3-20.
14. Guyton AC, Hall JE. PTH, Kalsitonin, Ca ve Fosfat Metabolizması, D vitamini. İç:Çavuşoğlu H, editör. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.s.978-994.
15. Reginato A, Wang W, Olsen B. Developmental biology of bone. In:Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editörs. *Osteoporosis*. San Diego:2001.p.189-212.
16. Carbonare LD, Giannini S, Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest*. 2004;1: p.99-105.
17. Junqueira LC, Carneiro J. *Kemik. Temel Histoloji*. İstanbul:2003.s.141-156.
18. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1092:385-96.
19. Roux S, Orcel P. Bone loss: factors that regulate osteoclasts differentiation an update. *Arthritis Res*. 2000;2(6):451-456.
20. Lane N, Dequeker J, Mundy GR. Bone structure and function. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3th ed. New York: Mosby;2003.p.2029-2041.
21. Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to Bone Development, Remodelling and Repair. In: Grampp S, editörs. *Radiology of Osteoporosis*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2008. p.1-239.
22. Banu J, Varela E, Fernandes G. Alternative therapies for the prevention and treatment of osteoporosis. *Nutr Rev*. 2012;70(1):22-40.
23. Göksoy T. Osteoporoz tanımı ve giriş. Gürsoy T, editör. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı. İstanbul:Özlem Grafik Matbaacılık;2000.p.3-6.

24. Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB. Chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2012;11(2):320-4.
25. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Ankara:Güneş Kitabevi;2010. p.1-3.
26. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, Mclsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ.* 2000;162:1289-94.
27. Khan A, Premenopausal Women and Low Bone Density. *Can Fam Physician.* 2006;52:743–747.
28. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-9.
29. Arasıl Tansu. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2012;5(3):6-10.
30. Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Yalçın P, Dinçer G. Osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeyleri. *Türk Osteoporoz Derg.* 2011;17(3):68- 70.
31. Memon AR, Butler JS, O'Riordan MV, Guerin E, Dimitrov BD, Harty JA. Comparison of serum Dkk1 (Dickkopf-1) and bone mineral density in patients on bisphosphonate treatment vs no treatment. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1):118-24.
32. Tuzun S, Eski yurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA, Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):949-55.
33. Tüzün Ş, Akarirmak Ü. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. International Osteoporosis Foundation “IOF” Türkiye verileri:2011;59-62. www.iofbonehealth.org.

34. Kara M, Kutsal YG. Osteoporozun Önlenmesi ve Tedavisi. In:Randall L. Braddom, editörs. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2010. p.929-49.
35. Nordin, B.E, Need, A.G., Bridges, A. & Horowitz, M. Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:20-23.
36. Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, Cedel SL, O'Fallon WM, & Riggs BL. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res.* 1990;5:311-319.
37. Raisz LG. Pateogenesis of Osteoporosis: Concepts, Conflicts and Prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
38. Lee K, Jessop H, Suswillo R, Zaman G & Lanyon L. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature.* 2003;424:389.
39. Vainionpaa A, Korpelainen R, Sievanen H, Vihriala E, Leppaluoto J, Jamsa T. Effect of exercise and its intensity on bone geometry at weight-bearing tibia and femur. *Bone.* 2007;40:604-611.
40. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Ankara:Güneş Kitabevi; 2010.p.31-41.
41. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Ankara:Güneş Kitabevi; 2010.p.1-7.
42. Biberöglü S. Osteoporoz patogenezi. İç:Kutsal YG,editör. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi;2005.s.37-60.
43. Winzenberg T, van der Mei I, Mason RS, Now- son C, Jones G. Vitamin D and the musculoskeletal health of older adults. *Aust Fam Physician.* 2012;41(3):92-9.
44. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO & Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral

- density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res.* 1998;13:363-370.
45. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:611-614.
 46. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J. & Seibel M.J. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5477-5481.
 47. Hasanoğlu A, Eminoğlu FT. Doruk Kemik Kütlesi ve Etkileyen Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2008;4(5):21-5.
 48. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. *Güncel Pediatri.*2006;2:1-7.
 49. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex.* 2009;51(1):5-17.
 50. Cosman F, Dempster D. Pathogenesis of Osteoporosis. In: *Hocberg Marc C. Rheumatology.* 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;2010.p.1959-64.
 51. Lewiecki EM, Silverman SL. Redefining Osteoporosis Treatment: Who To Treat and How Long To Treat. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:694-704.
 52. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP; Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry. *JAMA.* 2001;286(1):57-63.
 53. Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2250-61.
 54. Forsén L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int.* 1999;10(1):73-8.

55. Yavuz D. Osteoporoz. *Epidemiyoloji, Klinik ve Tanı. Türkiye Klinikleri J. Endocrin-Special Topics.* 2011;4(2):28-32.
56. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2005;3(2):73-83.
57. Referans Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc.* 2003;9:10-15.
58. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar.* Ankara:Güneş Kitabevi;2010.s.57-58.
59. Tekin Y. Bozdemir AE. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2005;3(2):73-83.
60. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar.* Ankara:Güneş Kitabevi;2010.s.58-59.
61. Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:332–7.
62. Delmas PD, Malaval L, Arlot ME, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone.* 1985;6:339–41.
63. Garnerio P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem.* 2008;54:188–96.
64. Hammett-Stabler CA. The use of biochemical markers in osteoporosis. *Clin Lab Med.* 2004;24(1):175-97.
65. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar.* Ankara:Güneş Kitabevi; 2010.s.61.
66. Herrmann M, Seibel M. The amino and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comparative review. *Clin Chim Acta.* 2008;393(2):57-75.

67. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*. 2002;30:886–90.
68. Melkko J, Hellevik T, Risteli L, Risteli J, Smedsrod B. Clearance of NH2 terminal propeptides of types I and III procollagen is a physiological function of the scavenger receptor in liver endothelial cells. *J Exp Med*. 1994;179:405–12.
69. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1526–36.
70. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.s.61-62.
71. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.s.63-64.
72. Sindel D. Tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derg*. Osteoporoz Özel Sayısı. 2002;2:17-29.
73. Genant HKJ, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology*. 2008;4:9–16.
74. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, Yuen CK. Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 Update. *J Obstet Gynaecol*. 2006;28:95-112.
75. Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L. International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. Which central Dual X-ray Absorptiometry skeletal sites and regions of interest should be used to determine the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2002;5:11-8.
76. Halaç M. Kemik mineral yoğunluğu. İç:Önsel Ç, editör. *Nükleer Tıp Ders Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 2009.s.145-55.

77. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. Eur Radiol. 1997;7: 2031.
78. Kekilli E. Nükleer Tıp'a Giriş.1. baskı. Malatya: İnönü Üniversitesi;2001.163-75.
79. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu.1.baskı. 2012;1:1-3.
80. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis. J Bone Miner Res. 1992;7(9):1005-10.
81. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca²⁺ and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. Pharmacol Ther. 2002;93:37-49.
82. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention and treatment in primary care. Geriatrics. 1998;53:22-40.
83. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. 2012;1:11.
84. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.p.146-147.
85. Stevensen JC, Marsh MS. An Atlas Of Osteoporosis. Informa Healthcare, London, UK;2007.
86. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Ankara: Güneş Kitabevi;2010.p.149.
87. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, Reginster JY, Cooper C. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. Osteoporos Int. 2011;22(2):373-90.
88. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. 2012;1:12-13.
89. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, Wasnich RD, Watts NB, Schimmer RC, Recker RR. Ibandronate produces

significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(3):391-401.

90. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237-45.
91. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, Silverman SL. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone.* 2009;44(5):758-65.
92. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.
93. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int.* 2009;20(4): 653-64.
94. Przedlacki J. [Strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis]. *Endocrinol Pol.* 2011;62(2):23-31.
95. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen receptor modulators mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med.* 2003;348(7):618-29.
96. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399-428.
97. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in

- postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
98. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1507-13.
99. Kutsal YG. Osteoporoz. İç:Arasıl T, Kutsal YG, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Ankara: Güneş Kitabevi;2010.s.164-169.
100. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, Linda Y, Nold JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30(3):312-21.
101. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(6):555-65.
102. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on KMY after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19(5):745-51.
103. Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):380-5.
104. Canalis E. Update in new anabolic therapies for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1496-504.
105. Maurizio Rossini, Davide Gatti, Silvano Adami. Involvement of WNT/b catenin Signaling in the Treatment of Osteoporosis. *Calcified Tissue International.* 2013;93(2):121-132.
106. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer.* 2001;92:460-70.

107. Boyce BF, Xing L, Chen D. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. *Cell Metab.* 2005;2:344-5.
108. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:195–210.
109. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:1077-81.
110. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic cell function. *Nature.* 1997;390:175–9.
111. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med.* 2006;12:17-25.
112. Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clinical Interventions in Aging.* 2011;6:119-24.
113. Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas* 2010;66(2):182-6.
114. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, Smith S, Zack DJ, Zhou L, Grauer A, Ferrari S. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):327-37.
115. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727-36.
116. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377(9773):1276-87.

117. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: A win for bone. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):112-116.
118. Luke H, Hoepfner, Frank J. Secreto, and Jennifer J. Westendorf. Wnt Signaling as a Therapeutic Target for Bone Diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(4):485–496.
119. Eveline Boudin, Igor Fijalkowski, Elke Piters, Wim Van Hul. The role of extracellular modulators of canonical Wnt signaling in bone metabolism and diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2013;43(2):220-40.
120. Venkatesh Krishnan, Henry U. Bryant, and Ormond A. MacDougald. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006;116(5):1202-1209.
121. Yao W, Cheng Z, Shahnazari M, Dai W, Johnson ML, Lane NE. Overexpression of secreted frizzled-related protein 1 inhibits bone formation and attenuates parathyroid hormone bone anabolic effects. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):190-199.
122. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):19-26.
123. Li X, Liu H, Qin L, Tamasi J, Bergenstock M, Shapses S, Feyen JHM, Notterman DA, Partridge NC. Determination of Dual Effects of Parathyroid Hormone on Skeletal Gene Expression in Vivo by Microarray and Network Analysis *J Biol Chem.* 2007;282(45):33086-33097.
124. Wan M, Yang C, Li J, Wu X, Yuan H, Ma H, He X, Nie S, Chang C, Cao X. Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related protein 6 *Genes Dev.* 2008;22(21):2968-2979.
125. Tobimatsu T, Kaji H, Sowa H, Naito J, Canaff L, Hendy GN, Sugimoto T, Chihara K. Parathyroid Hormone Increases Beta-Catenin Levels through Smad3 in Mouse Osteoblastic Cells. *Endocrinology.* 2006;147(5):2583-2590.
126. Suzuki A, Ozono K, Kubota T, Kondou H, Tachikawa K, Michigami T. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation

- of glycogen synthase kinase 3 beta in osteoblastic Saos-2 cells. *J Cell Biochem.* 2008;104(1):304-317.
127. Romero G, Sneddon WB, Yang Y, Wheeler D, Blair HC, Friedman PA. Parathyroid Hormone Receptor Directly Interacts with Dishevelled to Regulate Beta-Catenin Signaling and Osteoclastogenesis. *J Biol Chem.* 2010;285(19):14756-14763.
128. Ardawi MS, Al-Sibiany AM, Bakhsh TM, Rouzi AA, Qari MH. Decreased serum sklerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1789-97.
129. Drake MT, Srinivasan B, Modder UI, Peterson JM, McCready LK, Riggs BL, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik P, Khosla S. Effects of Parathyroid Hormone Treatment on Circulating Sklerostin Levels in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5056-5062.
130. Agholme F, Li X, Isaksson H, Ke HZ, Aspenberg P. Sklerostin antibody treatment enhances metaphyseal bone healing in rats. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2412-2418.
131. Ominsky MS, Li C, Li X, Tan HL, Lee E, Barrero M, Asuncion FJ, Dwyer D, Han CY, Vlasseros F, Samadfam R, Jolette J, Smith SY, Stolina M, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C, Li G, KeHZ. Inhibition of sklerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. *J Bone Miner Res.* 2011;26(5):1012-1021.
132. Semenov MV, Zhang X, He X. DKK-1 antagonizes Wnt signaling without promotion of LRP6 internalization and degradation. *J Biol Chem.* 2008;283(31):21427-21432.
133. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, Kurahara C, Gao Y, Cao J, Gong J, Asuncion F, Barrero M, Warmington K, Dwyer D, Stolina M, Morony S, Sarosi I, Kostenuik PJ, Lacey DL, Simonet WS, Ke HZ, Paszty C. Targeted deletion of the sklerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):860-869.

134. Balemans W¹, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Lacza C, Dioszegi M, Dikkers FG, Hildering P, Willems PJ, Verheij JB, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet.* 2002;39(2):91–97.
135. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Toulis K A, Papatheodorou A and Terpos E. The effect of teriparatide on serum Dickkopf-1 levels in postmenopausal women with established osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:752–757.
136. Butler JS, Murray DW, Hurson CJ, O'Brien J, Doran PP, O'Byrne JM. The role of DKK-1 in bone mass regulation: correlating serum DKK-1 expression with bone mineral density. *J Orthop Res.* 2011;29(3):414-8.
137. Wang FS, Ko JY, Yeh DW, Ke HC, Wu HL. Modulation of dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bone mass loss. *Endocrinology.* 2008;149:1793–1801.
138. Wang FS, Ko JY, Lin CL, Wu HL, Ke HJ, Tai PJ. Knocking down dickkopf-1 alleviates estrogen deficiency induction of bone loss. A histomorphological study in ovariectomized rats. *Bone.* 2007;40(2):485–492.
139. Terpos E, Dimopoulos M.A & Sezer O. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2007;21:1875–1884.
140. Schwaninger R, Rentsch CA, Wetterwald A, van der Horst G, van Bezooijen RL, van der Pluijm G, Löwik CW, Ackermann K, Pyerin W, Hamdy FC, Thalmann GN, Cecchini MG. Lack of noggin expression by cancer cells is a determinant of the osteoblast response in bone metastases. *Am J Pathol.* 2007;170(1):160–175.
141. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, Woloszczuk W, Papatheodorou A, Terpos E. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women-the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int.* 2012; 23(3):1171–1176.

142. Sheng Z, Tong D, Ou Y, Zhang H, Zhang Z, Li S, Zhou J, Zhang J, Liao E. Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in central south Chinese postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):797-801.
143. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):373-9.
144. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, Do TP, Arora PS, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2027-32.
145. von Knoch F, Jaquiere C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, Rubash HE, Shanbhag AS. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials*. 2005;26(34):6941-6949.
146. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou Z, Kita M, Litsas I, Avramidis A, Arsos G, Moralidis E, Gerou S, Pavlidou V, Papatheodorou A, Terpos E. The effect of zoledronic acid on serum dickkopf-1, osteoprotegerin, and RANKL in patients with Paget's disease of bone. *Horm Metab Res*. 2009;41(11):846-850.
147. Gatti D, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M. Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin. *Bone*. 2012;50(3):739-42.
148. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Litsas I, Sapanidis M, Efstathiadou Z, Kita M, Arsos G, Moralidis E, Zafeiriadou E, Papatheodorou A, Terpos E. Dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound in patients with Paget's disease of bone before and after treatment with zoledronic acid: association with serum bone markers and Dickkopf-1. *J Clin Densitom*. 2010;13(2):190-196.
149. Eslami B, Zhou S, Van Eekeren I, LeBoff MS, Glowacki J. Reduced osteoclastogenesis and RANKL expression in marrow from women taking alendronate. *Calcif Tissue Int*. 2011;88:272-280.

150. Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Adami S, Rossini M. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2259–2263.
151. Viapiana O, Fracassi E, Troplini S, Idolazzi L, Rossini M, Adami S, Gatti D. Sclerostin and DKK1 in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:324–329.
152. Li X1, Ominsky MS, Warmington KS, Niu QT, Asuncion FJ, Barrero M, Dwyer D, Grisanti M, Stolina M, Kostenuik PJ, Simonet WS, Paszty C, Ke HZ. Increased bone formation and bone mass induced by sclerostin antibody is not affected by pretreatment or cotreatment with Alendronate in osteopenic, ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2011;152(9):3312–22
153. Chung YE, Lee SH, Lee SY, Kim SY, Kim HH, Mirza FS, Lee SK, Lorenzo JA, Kim GS, Koh JM. Long-term treatment with raloxifene, but not bisphosphonates, reduces circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1235-43.
154. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:905–916.
155. Mazzantini M. Daily injections of parathyroid hormone increase bone mineral density and reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(5):614-6.
156. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1838–1845.
157. Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, Krege JH. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone.* 2010; 46:929–934.
158. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3346–3355.

159. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146:4577–4583.
160. Kramer I, Keller H, Leupin O, Kneissel M. Does osteocytic SOST suppression mediate PTH bone anabolism? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:237–244.
161. Piemonte S, Romagnoli E, Bratengeier C, Woloszczuk W, Tancredi A, Pepe J, Cipriani C, Minisola S. Serum sclerostin levels decline in postmenopausal women with osteoporosis following treatment with intermittent PTH. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:866–868.
162. Gatti D, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M, Adami S. The waning of teriparatide effect on bone formation markers in postmenopausal osteoporosis is associated with increasing serum levels of DKK1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1555-9.
163. Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med*. 2003;19:415–432.
164. Fujita K. & Janz S. Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and -2 regulates BMP2-induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF. *Molecular Cancer*. 2007;6:71.
165. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Pavlidou V, Koukoulis G, Avramidis A. Acute changes in serum osteoprotegerin and Receptor Activator for Nuclear Factor kappa β ligand levels in women with established osteoporosis treated with teriparatide. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(3):411–415.
166. Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Navarro D, Barbáchano A, López de Silanes I, Ballestar E, Fraga MF, Esteller M, Gamallo C, Bonilla F, González-Sancho JM, Muñoz A. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis*. 2007;28(9):1877–1884.

167. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002; 23:279–302.
168. Khastgir G, Studd J, Holland N, Alaghband-Zadeh J, Fox S, Chow J. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:289–295.
169. Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ, Riggs BL, Khosla S. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 26(1):27–34.
170. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, Robling AG, Bouxsein M, Schipani E, Turner CH, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS One.* 2008;13;3(8):2942.
171. Spencer GJ, Utting JC, Etheridge SL, Arnett TR, Genever PG. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NFκB ligand and inhibits osteoclastogenesis in vitro. *J Cell Sci.* 2006;119:1283–1296.
172. Kutsal YG. Osteoporoz. İç: Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar.* Ankara: Güneş Kitabevi;2010.s.45-51.
173. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial.* *Osteoporos Int.* 2005;16:842–848.
174. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, Reeve J. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J.* 2005;19:1842–1844.
175. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet.* 2003;63:192–197.
176. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Mineral Res.* 2012;27:2592–2602.

177. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, Taketo MM, Long F, McMahon AP, Lang RA, Karsenty G. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005;8(5):751–764.
178. Atkins GJ, Kostakis P, Pan B, Farrugia A, Gronthos S, Evdokiou A, Harrison K, Findlay DM, and Zannettino AC. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1088-1098.
179. Gurban CV and Mederle O. The OPG/RANKL system and zinc ions are promoters of bone remodeling by osteoblast proliferation in postmenopausal osteoporosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(3):1113–1119.
180. Qiang YW, Chen Y, Stephens O, Brown N, Chen B, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production by osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(1):196-207.
181. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, van der Heide D, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-163.
182. Xiong J and O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):499–505.
183. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, and Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PloS ONE*. 2011;6(10):25900.
184. Kutsal YG. Osteoporoz. İç: Arasıl T, Kutsal YG, editör. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010. s.201-205.
185. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K: The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2007;92:4514-21.

186. Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, Belaiche J, Bours V, Malaise M, Delvenne P, Louis E. Increased expression of receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL), its receptor RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(3):491-498.
187. Uemura H, Yasui T, Miyatani Y, Yamada M, Hiyoshi M, Arisawa K, Irahara M. Circulating profiles of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa β ligand in post-menopausal women, *J Endocrinol Invest*. 2008;31(2):163-168.
188. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:631-637.
189. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;247:610-615.
190. Kim JG, Kim JH, Lee DO, Kim H, Kim JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM. Changes in the serum levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator for nuclear factor κ β ligand after estrogen-progesterone therapy and their relationship with changes in bone mass in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(2):357-362.
191. Jabbar S, Drury J, Fordham JN, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):354-7.
192. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Chen Y, Zhang Zh, Sun LH, Xu MY, Chen JL. Relationships between the changes of serum levels of opg and rankl with age, menopause, bone biochemical markers and bone mineral density in Chinese women aged 20-75. *Calcif Tissue Int*. 2005;76(1):1-6.
193. Stern A, Laughlin GA, Bergstrom J, et al. The sex-specific association of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor B ligand with bone

- mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:555-62.
194. Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Baek KH, Kang MI, Yun EJ, Park CY, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Circulating Osteoprotegerin and Receptor Activator of NF- κ B ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males. *Clin Endocrinol.* 2005;62(1):92-98.
195. Martini G, Gennari L, Merlotti D, Salvadori S, Franci M, Campagna S, Avanzati A, Paola V De, Valleggi F, Nuti R. Serum OPG and RANKL levels before and after intravenous bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Bone.* 2007;40:457-463.
196. Dobnig H, Hofbauer L, Viereck V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A. Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated to changes in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patients. *Osteoporos Int.* 2006;17:693-703.
197. Valleala H, Mandelin J, Laasonen L, Koivula M, Risteli J, Kontinen Y. Effect of cyclical intermittent etidronate therapy on circulating osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:527-530.
198. Alvarez L, Peris P, Guanabens N, Vidal S, Ros J, Pons F, Fiella X, Monegal A, Munoz-Gomez J, Ballestra A. Serum osteoprotegerin and its ligand in Paget's disease of bone: relationship to disease activity and effect of treatment with bisphosphonates. *Arthritis Rheum.* 2003;48:824-828.
199. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Koukoulis G, Kita M, Avramidis A. Serum osteoprotegerin and RANKL are not specifically altered in women with postmenopausal osteoporosis treated with teriparatide or risedronate: a randomized, controlled trial. *Horm Metab Res.* 2008;40(4):281-285.
200. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1478-1487.

201. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, Hofbauer LC. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291:680–686.
202. Buxton E, Yao W, Lane N. Changes in serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3332-3336.
203. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin: possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:479-482.
204. LaCroix AZ, Jackson RD, Aragaki A, Kooperberg C, Cauley JA, Chen Z, LeBoff MS, Duggan D, Wende JW. OPG and sRANKL serum levels and incident hip fracture in postmenopausal Caucasian women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Bone.* 2013;56:474–481.
205. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12(9):1260-1268.
206. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115:291–297.
207. Rubin, C.T. & Lanyon, L.E. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int.* 1985;37:411-417.
208. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG & Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:546-551.
209. Kuran B. Postmenopozal osteoporozda risk faktörleri. *Osteoporoz Dünyasından.* 1998;4(4):585-90.

- 210.Eskiyurt N. Osteoporozda risk faktörleri. *Hipokrat Aylık Sağlık Meslek Derg.* 1996;55:49-51.
- 211.Aygün M, Manisalı M, Yılmaz E, Okay M, Özaksoy D. İzmir Bölgesi Kadın Popülasyonunda DEXA Kemik Mineral Yoğunluğu Referans Değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji.* 2000;6(2):212-7.
212. Kaplan S, Sergek E, Sertbaş G. Postmenopozal dönem kadınlarda kalkaneus kemik mineral yoğunluğu etkileyen faktörlerinin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg.* 2005;8(3):76-89.
- 213.Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001; 313(1-2):95-105.
- 214.Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin.* 1998;27:303-23.
- 215.Seibel MJ, Robins SP, Blezikian JP. Markers of bone metabolism. In: Becker KL, editor. *Principle and practice of Endocrinology and Metabolism.* Lippincott Company. 1995:498-508.
- 216.Liu SZ, Tian LF, Xu P, Zhuang GH, Zheng F, Tian J, Ning QL, Zhu BF, Lu SM, Yan H. Analysis of correlation between blood biochemical indicators and bone mineral density of post-menopausal women. *Mol Biol Rep.* 2011; 38(2):939-48
- 217.Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, Makita K, Suda Y, Nozawa S. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size matched premenopausal subjects. *Bone.* 1993;14(2):111-6.
- 218.Minura H, Yamamoto I, Yuu I, Ohta T. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endoc J.* 1995;42(6):797-802.
- 219.Şenocak Ö, Peker Ö, Akalın E, Öncel S, Bircan Ç, Bahçeci O, Güner G. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Dönemdeki Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri. *Türk Fiz Rehab Derg.* 1999;5:2.

220. Gurer N, Basak R, Bahadır C. Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005;51(2):54-7.
221. Heaney RP. Nutrition and Risk for Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editörs. *Osteoporosis. USA, Academic Press:2001.p.669-700.*
222. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem.* 1990;9(1):1-14.
223. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E et al. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(3):159-70.
224. Stroup J, Kane MP, Abu-Baker AM. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(6):532-9.
225. Anastasilakis AD, Efstathiadou Z, Plevraki E, Koukoulis GN, Slavakis A, Kita M, Avramidis A. Effect of exogenous intermittent recombinant human PTH 1-34 administration and chronic endogenous parathyroid hormone excess on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Horm Metab Res.* 2008;40(10): 702-7.
226. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Goulis DG, Slavakis A, Efstathiadou Z, Kita M, Koukoulis G, Avramidis A. Endogenous intact PTH is suppressed during Teriparatide (rhPTH 1-34) administration in postmenopausal women with established osteoporosis. *Endocr J.* 2008;55(3):613-6.
227. Rawadi G, Vayssière B, Dunn F, Baron R, Roman-Roman S. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1842–1853.
228. Harman E, Bayram KB, Unal GK, Akçay S, BAL S, Can H, Sucu HK. Teriparatid Tedavisinin Kemik Döngüsü Düzenleyicileri ve Qualeffo-41 Üzerine Etkisi. *Tepecik Eğit Hast Derg.* 2013;23(1):1-11.
229. Blick SK, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs.* 2008; 68(18): 2709-37.
230. Bauer DC¹, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD; Fracture Intervention Trial Study Group. Fracture

Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1250-8.

231. Dulipsingh L, Souza MJD, Ikram Z, Fall P, Willard A, Fang Z, Prestwood K, Raisz L. Clinical Utility of Urinary Markers of Bone Turnover in Response to Antiresorptive Therapies. *The Endocrinologist.* 2003;13.
232. Yılmaz DK, Armağan O, Ekim A, Taşçıoğlu F, Öner C. Risendronat ve Raloksifen Tedavilerinin Karşılaştırılması. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12:50-54.
233. Yeter A. Raloksifen ve Risedronat'ın Serum Biyokimyasal Belirteçleri Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalı Uzmanlık Tezi.* Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon, 2008.

