



**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ,
KEMİK BİYOMARKERLERİ VE VİTAMİN D DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nimet UÇAROĞLU CAN

SAKARYA-2016

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİ,
KEMİK BİYOMARKERLERİ VE VİTAMİN D DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nimet UÇAROĞLU CAN

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Aybala Neslihan ALAGÖZ

SAKARYA-2016

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji uzmanlık eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan Bölük ve Doç. Dr. Dilcan Kotan Dünder'a, bana her zaman destek ve yol gösterici olan, gerçek bir abla olarak gördüğüm, tez çalışmam sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Aybala Neslihan Alagöz'e, hem mesleki olarak, hem de insan olarak örnek aldığım saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Bilgehan Atılgan Acar'a, bir abla gibi gördüğüm Uzman Dr. Türkan Acar'a ve eğitimimde emeği geçen, birlikte çalıştığım tüm uzmanlara, asistan arkadaşlarım; tezime katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet AKDOĐAN'a, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve desteğini bir an olsun eksik etmeyen aileme, tez çalışmamın istatistik analizinin yapılmasında emeği olan Dr. Ercan AYDIN'a ve Dr. Sibel ATALAY'a, bana en büyük yaşam sevinci ve amacı veren biricik oğlum Kürşad Ömer'e, zorlu eğitim sürecim boyunca yanımda olan ve her zaman desteğini hissettiren sevgili esim Dr. Yusuf CAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Nimet UÇAROĞLU CAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMA VE SİMGELER	VI
TABLO LİSTESİ	IX
ÖZET	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HAREKET BOZUKLUKLARI	2
2.2. PARKİNSONİZM	2
2.3. İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI (İPH)	4
2.3.1. Tarihçe ve Tanım	4
2.3.2. Epidemiyoloji	4
2.3.3. Etiyopatogenez	5
2.3.4. Nöropatoloji	7
2.3.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	9
2.3.6. Klinik Özellikler	10
2.3.6.1. Motor Semptomlar	14
2.3.6.1.1. Bradikinezi	14
2.3.6.1.2. Tremor	15
2.3.6.1.3. Rijidite	16
2.3.6.1.4. Postural İnstabilite	16
2.3.6.1.5. Donma Fenomeni (Motor Blok)	17
2.3.6.1.6. Fleksiyon Postürü ve Postural Anormallikler	18
2.3.6.1.7. Diğer Motor Bozukluklar	18
2.3.6.2. Non-motor Semptomlar	19
2.3.6.2.1. Duyusal Semptomlar	19
2.3.6.2.2. Otonom Semptomlar	19
2.3.6.2.3. Nöropsikiyatrik Semptomlar	20

2.3.6.2.4. Uyku Bozuklukları	20
2.3.6.2.5. Diğer Semptomlar	21
2.3.7. Tanı	21
2.3.8. Ayırıcı Tanı	23
2.3.9. Parkinson Hastalığı Tedavisi	23
2.3.9.1. Parkinson Hastalığında Medikal Tedavi	24
2.3.9.2. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavi	26
2.3.9.3. Parkinson Hastalığında Destek Tedaviler	26
2.4. NORMAL KEMİK DOKUSU	27
2.4.1. Kortikal (kompakt, sıkı) Kemik	28
2.4.2. Spogöz (kansellöz, trabeküler, süngerimsi) Kemik	28
2.4.3. Kemik Hücreleri	29
2.4.3.1. Osteoblastlar	29
2.4.3.2. Osteoklastlar	29
2.4.3.3. Osteositler	30
2.4.4. Kemığın Mineral Yapısı	30
2.4.5. Kemığın Yapılanması (modeling)	30
2.4.6. Kemığın Yeniden Yapılanması (remodeling)	31
2.4.7. Kemik Metabolizmasına Etkili Hormonlar	32
2.4.7.1. Parathormon (PTH)	32
2.4.7.2. Kalsitonin	33
2.4.7.3. Vitamin D	34
2.4.7.4. Büyüme Hormonu (GH)	35
2.4.7.5. Glukokortikoidler	35
2.4.7.6. Troid Hormonları	35
2.4.7.7. İnsülin	35
2.4.7.8. Seks Steroidleri (östrojen, androjen ve progesteron)	35

2.4.8. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	36
2.4.8.1. Kemik yapım (formasyon) Belirteçleri	38
2.4.8.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP)	39
2.4.8.1.2. Osteokalsin (OC, kemik GLA protein)	40
2.4.8.1.3. Prokollajen Tip 1 Propeptidler (PICP,PINP)	40
2.4.8.1.4. Osteonektin	41
2.4.8.2. Kemik Yıkım (rezorbsiyon) Belirteçleri	41
2.4.8.2.1. Açlık Üriner Kalsiyum	42
2.4.8.2.2. Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP)	42
2.4.8.2.3. Tip 1 Kollajen Telopeptidleri (NTX, CTX)	43
2.4.8.2.4. Üriner Piridinolin ve Deoksipiridinolin Düzeyi	46
2.4.8.2.5. Üriner Hidroksiprolin (Hyp)	47
2.4.8.2.6. Üriner Hidroksilizin	48
2.4.8.2.7. Kemik Siyaloprotein (BSP, Osteopontin)	49
2.4.8.2.8. Osteoprotegerin (OPG)	49
2.4.8.2.9. Prolidaz	49
2.5. OSTEOPOROZ	50
2.5.1. Osteoporoz Tanımı	50
2.5.2. Osteoporoz Epidemiyolojisi	51
2.5.3. Osteoporozun Sınıflandırılması	52
2.5.3.1. Tip 1 Osteoporoz (Postmenapozal Osteoporoz, PMO)	55
2.5.3.2. Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)	56
2.5.4. Osteoporozun Patofizyolojisi	57
2.5.5. Osteoporoz Risk Faktörleri	59
2.5.6. Osteoporozda Klinik Bulgular	62
2.5.7. Osteoporozda Tanı Yöntemleri	64
2.5.8. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	66

2.5.9. Osteoporozda Tedavi	71
2.5.9.1. Kemik Rezorbsiyonunu Önleyen İlaçlar	73
2.5.9.1.1. Kalsiyum	73
2.5.9.1.2. Vitamin D	73
2.5.9.1.3. Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu	74
2.5.9.1.4. Kalsitonin	74
2.5.9.1.5. Bifosfonatlar	74
2.5.9.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)	75
2.5.9.1.7. Östrojen	76
2.5.9.2. Kemik Formasyonunu (yapımını) Artıran İlaçlar	77
2.5.9.2.1. Paratroid Hormon (PTH) ve İlgili Peptidler	77
2.5.9.2.2. Stronsiyum Ranelat	77
2.5.9.2.3. Florid	78
2.5.10. Osteoporozdan Korunma	78
2.5.10.1. Primer Korunma	78
2.5.10.2. Sekonder Korunma	78
2.5.10.3. Komplikasyonların Önlenmesi	78
2.5.11. Düşmelerin Önlenmesi	79
2.5.12. Osteoporozda Beslenme	79
2.5.13. Osteoporozda Egzersiz	80
2.6. PARKİNSON VE OSTEOPOROZ	81
3. GEREÇ VE YÖNTEM	84
3.1. HASTA SEÇİMİ	84
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	86
4. BULGULAR	87
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇ	115
KAYNAKLAR	118
EKLER	136

KISALTMA VE SİMGELER

İPH:	İdyopatik Parkinson Hastalığı
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridin
PET	Pozitron emisyon tomografi
SNC	Substansiya Nigra Pars Kompakta
LC	Lewy cisimciği
SN	Substansiya Nigra
BG	Bazal ganglionlar
GPI	Globus pallidus internus
SNr	Substansiya Nigra Pars Retikülata
GPe	Globus Pallidus Eksternus
STN	Subtalamik Nukleus
PTH	Paratroid Hormon
GH	Growth Hormon
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
BMC	Kemik Mineral İçeriği
SS	Standart Sapma
DKK	Doruk Kemik Kitle
25(OH) D	25 Hidroksi Vitamin D
1.25(OH) ² D ₃	1.25 Dihidroksi Vitamin D
VKI	Vücut Kitle İndeksi

L1-4.....	Lomber 1. ve 4. Omurga
ALP.....	Alkalen fosfataz
UPDRS.....	Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği
HY Ölçeği.....	Hoehn Yahr Ölçeği
DBS.....	Derin beyin stimülasyonu
LD.....	Levodopa
OP.....	Osteoporosis
DA.....	Dopamin agonisti
MMT.....	Mini mental test
HOP.....	Hidroksiprolin
PD.....	Piridinolin
DPD.....	Deoksipiridinolin
NTx.....	Amino terminal çapraz bağlı telopeptid
CTx.....	Karboksi terminal çapraz bağlı telopeptid
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
TSH.....	Tiroit stimulan hormon
GnRH.....	Gonadotropin releasing hormon
E2.....	Östradiol
PGE.....	Prostaglandin E
SERM.....	Selektif östrojen reseptör modülatörü
TNF.....	Tümör Nekrozis Faktör
COMT.....	Katekol-O-Metil Transferaz
MAOB.....	Mono amino oksidaz B

SPECT.....	Single Photon Emission Computed Tomography
PSP.....	Progresif supranükleer palsy
MSA.....	Multi sistem atrofi
TRAP.....	Tartarat rezistan asit fosfataz
RANKL.....	Reseptör aktivator nükleer faktör kapa B ligand
OC.....	Osteokalsin
PICP.....	Serum tip 1 kollajen karboksi terminal propeptit
PINP.....	Serum tip 1 kollajen amino terminal propeptit
IGF.....	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL.....	İnterlökin
FPT.....	Kırık önleme çalışması
NOF.....	Ulusal osteoporoz vakfi
OPG.....	Osteoprotegerin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Parkinsonizm tanı kriterleri

Tablo 2. Parkinsonizm yapan nedenler

Tablo 3. Parkinson hastalığında motor semptomlar

Tablo 4. Parkinson hastalığında non-motor semptomlar

Tablo 5. Modifiye Hoehn-Yahr evreleme ölçeği

Tablo 6. İdiyopatik Parkinson hastalığı klinik tanısı

Tablo 7. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri

Tablo 8. WHO' ya göre osteoporoz tanı kriterleri

Tablo 9. Osteoporoz sınıflaması

Tablo 10. Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama

Tablo 11. Riggs ve Melton sınıflaması

Tablo 12. Tip 1 ve tip 2 osteoporoz karşılaştırılması

Tablo 13. Osteoporoz Risk Faktörleri

Tablo 14. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular

Tablo 15. Osteoporoz tanısında temel laboratuvar tarama testleri

Tablo 16. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler

Tablo 17. KMY ölçüm endikasyonları

Tablo 18. KMY ölçüm kontrendikasyonları

Tablo 19. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 20. Katılımcıların demografik verileri

Tablo 21. Hasta grubunun klinik özellikleri

Tablo 22. Katılımcıların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 23. Katılımcıların vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliği oranları

Tablo 24. Katılımcıların KMY, T skor ve Z skorlarının karşılaştırılması

Tablo 25. Katılımcılarda osteopeni ve osteoporoz dağılımı

Tablo 26. Parkinsonlu hasta grubunun ambulasyon durumuna göre demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 27. Parkinsonlu hasta grubunun ambulasyon durumuna göre KMY, T ve Z skorlarının karşılaştırılması

Tablo 28. Parkinsonlu hasta grubunun ambulasyon durumuna göre osteopeni ve osteoporoz dağılımı

Tablo 29. Parkinsonlu hasta grubunun ambulasyon durumuna göre D vitamini eksikliği ve parathormon yüksekliği oranları

Tablo 30. Düşme olan ve olmayan parkinsonlu hastaların verilerinin karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) yaşla ilişkili, en sık görülen nörodejeneratif hareket bozukluğudur. Bradikinezi, istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi ve ilerleyen dönemde postural instabilite motor semptomları ile karakterizedir. Ancak demans, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar, uyku bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, anormal termoregulasyon, üriner problemler gibi otonomik bozukluklar, akomodasyonda bozulmaya bağlı bulanık görme, olfaktör bozukluklar, disfazi, siyalore gibi kraniofasial bozukluklar, yorgunluk (fatigue) gibi nonmotor semptomların da hastalık öncesi ve hastalık süresince görüldüğü artık bilinmektedir. Bu hastalıkta meydana gelen hareket kısıtlılığı, ilerleyen aşamalarda immobilizasyon; osteoblast fonksiyonu için gerekli olan mekanik stres ve yükü azaltmakla beraber ev dışına daha az çıkan hastalarda yeterince güneş ışığı alınmadığından vitamin D eksikliği gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca parkinson hastalarında meydana gelen yutma problemleri nedeniyle diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alınamamasına bağlı osteoporozaya yatkınlık olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada İdiyopatik Parkinson hastalığı olan kişilerde kemik mineral yoğunluğunun ve kemik biyokimyasal belirteçlerinin değerlendirilmesi ve sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olan parkinsonlu hastalar içinden İPH tanı kriterlerine uyan hastalar alınmıştır. Çalışmaya 18 erkek, 12 kadın 30 parkinsonlu hasta ve yaş olarak uyumlu 12 erkek, 18 kadın 30 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların kemik yoğunluk ölçümleri DEXA cihazı kullanılarak lomber omurga (L1-4) ve çift femur bölgelerinden yapılmıştır. Katılımcıların serum 25(OH) D vitamini, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), osteokalsin, prolidaz ve idrar hidroksiprolin seviyelerine bakılmıştır. Tüm veriler değerlendirilirken SPSS for Windows 17.0 paket program kullanılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda femur total kemik mineral yoğunluğu değeri (KMY), T skoru ve Z skoru kontrol grubuna göre düşük bulundu. Lomber KMY değeri, T skoru ve Z skoru açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum 25(OH) D vitamini eksikliği ve buna sekonder hiperparatroidizm daha fazla tespit edildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum prolidaz ve idrar hidroksiprolin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Hasta grubunda serum ALP ve osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışmada İdyopatik Parkinson hastalığı olan kişilerde femur total KMY değeri ve serum 25(OH) D seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Yine kemik biyokimyasal markerlerinden olan serum prolidaz ve idrar hidroksiprolin seviyeleri parkinson hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Parkinson hastalığı olan grupta osteoporoz ve osteopeni sıklığı ile düşme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu nedenle parkinson hastalarının osteoporoz açısından değerlendirilmesi, vitamin D ve diğer kemik biyokimyasal parametrelerinin incelenmesi ve gerekli tedavilerin başlanması önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Parkinson hastalığı, DEXA, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz, osteopeni, prolidaz, hidroksiprolin

SUMMARY

Objective: Idiopathic Parkinson's disease (IPD) age-related which is the most common neurodegenerative movement disorder seen. Idiopathic parkinson's disease (IPD) is characterised by progressive motor symptoms bradykinesia, rest tremor, rigidity and last term postural instability. However, dementia, depression, psychiatric disorders such as anxiety, sleep disturbances, orthostatic hypotension, abnormal thermoregulation, autonomic disorders such as urinary problems, accomodation the deterioration due to blurred eyesight, olfactory disorders, dysphasia, sialorrhoea such as craniofacial disorders, tiredness (fatigue) as the like nonmotor the symptoms of the disease it is now known that the disease already and unless seen. limitation of movement occurring in this disease, immobilization at a later stage; osteoblast function enough for the patient in less outside the home but can not reduce mechanical stress and load the necessary vitamins taken in sunlight is thought to develop D deficiency. It is also thought that Parkinson's patients with swallowing problems occurred because of insufficient dietary calcium and vitamin D may be unable induced osteoporosis susceptibility. In this study, patients with idiopathic Parkinson's bones are aimed to compare the results of the evaluation and control of bone mineral density and biochemical markers.

Materials and Methods: In our study,Sakarya University Research and Training Hospital neurology clinic which has been followed in the wake of the Parkinson's patients through diagnostic criteria IPD patients were taken. Thirty patients with Parkinson's Disease, 12 women and 18 men, and a control group consisting of 30 subjects, 18 women and 12 of men, were included in the study. The bone density measurements of the participants were taken from the lumbar spine (L1-4) and both femur (femur neck) regions using a DEXA device. Serum 25(OH) D vitamin, ALP,PTH,osteocalcin, prolidase and urinary hydroxyproline levels of the participants were analyzed. The SPSS for Windows 17.0 bundled software was used in evaluating all data.

Results: Femur neck BMD value, T score and Z score for the patient group were found to statistically significant lower than control group. There was no in differences in term of Lumbar spine BMD, T score and Z-score values in between the groups. femur bone mineral density values in the patient group, T-scores and Z scores were lower than the control group. Patients in the control group compared to serum 25 (OH) D deficiency and secondary hyperparathyroidism was it detected more. According to the patients in the control group prolidase and urinary hydroxyproline levels were significantly higher. ALP and osteocalcin serum levels were significantly higher in the patient group compared to the control group, but were not statistically significant.

Conclusion: In this study, femur bone mineral density in patients with idiopathic Parkinson's disease and the serum 25(OH) D levels were significantly lower compared to the control group. However, biochemical markers of bone prolidase and urinary hydroxyproline levels were significantly higher than the control group, the group with Parkinson's disease. The frequency of falls in the group with Parkinson's disease, osteoporosis and osteopenia rate was significantly higher than the control group. For this reason; Parkinson's sufferers in terms of evaluation of osteoporosis, examination of vitamin D and other biochemical parameters of bone and it is important to begin the necessary treatment.

KEY WORDS: Parkinson's disease, DEXA, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) yaşla ilişkili, en sık görülen nörodejeneratif hareket bozukluğu hastalığıdır. Hareket bozuklukları; tabloya hâkim olan anormal veya istemsiz hareketin niteliğine göre hipokinetik (hareketin azaldığı) ve hiperkinetik (hareketin arttığı) sendromlar olarak iki büyük gruba ayrılmıştır (1). Hipokinezinin prototipi parkinsonizmdir (2). Parkinsonizm klinik olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, fleksiyon postürü, postural reflekslerde bozulma ve donma fenomeni olmak üzere altı temel özelliğin çeşitli kombinasyonları sonucu oluşur (3). Tanı bu kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur. Kesin tanı için bu belirtilerden en az ikisinin olması ve bunlardan en az birinin istirahat tremoru veya bradikinezi olması gerekmektedir (2).

Parkinson hastalığı hareketlerde azalmaya, yavaşlamaya ve hareketsizliğe neden olabilmektedir. Bu durum kemiklere yüklenmeyi azaltır böylece kemik mineral yoğunluğunda kayıplar oluşabilir. Hareketlerin azalması ve yavaşlamasından ötürü hastaların sosyal ve gündelik yaşamı kısıtlandığı için hastalar günlük zamanlarının çok büyük kısmını sürekli yaşadıkları mekânlar veya kapalı ev ortamlarında geçirmektedirler. Bu koşullarda hastalar vitamin D'nin sentezi için gerekli olan güneş ışığından yeterince faydalanamamaktadırlar (4,5). Vitamin D yetmezliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, immobilizasyon, yetersiz veya dengesiz beslenme ve düşmeler; kırık için önemli risk faktörleridir. Kırık; hastaların hastanede kalış sürelerini uzatmakta, ambulasyon durumlarını etkilemekte, ciddi mali yük oluşturmakta, morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir. Bu nedenlerden ötürü parkinsonlu hasta grubunda hastalığın erken dönemlerinde oluşabilecek riskleri değerlendirmek ve gerekli önlemleri almak gereklidir (5).

Bu çalışmanın amacı; İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) olan hastalarda osteopeni ve osteoporoz sıklığını belirlemek ve bütün bu sonuçları aynı yaş ve demografik yapıya sahip olan kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Çalışmada katılımcıların kalsiyum, fosfor, kemik mineral yoğunluğu, vitamin D değerleri, parathormon değerleri, idrar hidroksiprolin ve serum prolidaz değerlerine bakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HAREKET BOZUKLUKLARI

Hareket bozuklukları, kuvvet kaybı ya da spastisite olmaksızın, hareketlerdeki fazlalık ya da azlık ve otomatik hareketlerin kaybı ile giden nörolojik sendromlar olarak tanımlanır. Bunlar; artmış hareketlerle olan hiperkineziler ve hareket azlığıyla giden hipokineziler olarak sınıflandırılır, ancak bradikinezi (hareketlerde yavaşlama) ve akinezi (hareketlerde kayıp) hipokinezi yerine kullanılan isimlerdir. Temel olarak hareket bozuklukları, parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları olarak ayrılmaktadır.(5)

2.2. PARKİNSONİZM

Parkinsonizm klinik bir antite olup altı temel özelliğin çeşitli kombinasyonları sonucu oluşur. Bu özellikler; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, fleksiyon postürü, postural reflekslerde bozulma ve donma fenomenidir (3,6). Tanı kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur. Kesin tanı için bu belirtilerden en az ikisinin olması ve bunlardan da en az birinin istirahat tremoru veya bradikinezi olması gerekmektedir (2) (**Tablo 1**). Parkinsonizm dejeneratif veya dejeneratif olmayan birçok durum sonucunda oluşabilir (1,6) (**Tablo 2**). İdiyopatik parkinson hastalığı (İPH) nörodejeneratif bir durum olup tüm parkinsonizm nedenlerinin % 80' ini oluşturur (2,8).

Tablo 1. Parkinsonizm tanı kriterleri (5, 7)

1.İstirahat tremoru	Kesin: 1. ya da 2. kriterlerden biri dâhil bu bulgulardan en az ikisi olmalı
2.Bradikinezi	
3.Rijidite	Muhtemel: Sadece 1. veya 2. özellik görülür
4.Postural refleks kaybı	
5.Fleksiyon postürü	Olası: 3. ile 6. arasındaki özelliklerden en az ikisi görülmelidir.
6. Donma (Motor bloklar)	

Tablo 2. Parkinsonizm Yapan Nedenler (1)

DEJENERATİF	SEMPTOMATİK
1) İdyopatik parkinson hastalığı (İPH)	1) Vasküler hastalığa bağlı parkinsonizm (Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı)
2) Parkinson plus sendromları	2) Normal basınçlı hidrosefali
*Mulisistem Atrofisi	3) Yer kaplayıcı lezyonlar
*Progressif supranükleer felç	4) İlaça bağlı (Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin)
*Kortikobazal dejenerasyon	5) İntoksikasyona bağlı (MPTP, CO, Mn, Hg, CS2, metanol, etanol)
*Lewy cisimcikli demans	6) Enfeksiyona bağlı (Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS)
3) Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar	7) Metabolik nedenler (paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon)
*Spinocerebellar ataksi tip 2, 3, 17	8) Kafa travması
*Huntington hastalığı	9) Demiyelinizan hastalık
*Fahr hastalığı	10) Psikojenik faktörler
*Hemiparkinson- hemiatrofi sendromu	
*Frontotemporal demans-parkinsonizm	
*Dentatorubropallidoluysian atrofi	
*Pallidal dejenerasyon	
*Striatal nekrozla giden mitokondrial hast.	
*Pentotenat kinaza eşlik eden hast.	
*Nöroakantositoz	

2.3. İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI (İPH)

2.3.1. Tarihçe ve Tanım

İPH; santral sinir sistemindeki dopamin üretiminden sorumlu olan substantia nigra bölgesindeki hücre yıkımı sonucu gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından hastalarda gözlemlendiği; istirahat tremoru, hafif kambur postür, ayaklarını sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi gösterme belirtilerini tarif ederek, “shaking palsy (titrek felç)” adıyla tanımlanmıştır (9). Daha sonra Fransız hekim Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek hastalığın orijinal tanımını yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (10). İPH 'da dopamin eksikliği ilk kez 1959'da Hornykiewicz tarafından tanımlanmıştır (11). İPH, bradikinezi, istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi ve ilerleyen dönemde postural instabilite ile giden (12), patolojik olarak substantia nigra da nöron kaybı ve yerine biriken sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (Lewy cisimcikleri) ile karakterize hipokinetik bir hareket bozukluğu hastalığıdır.

2.3.2. Epidemiyoloji

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), nörodejeneratif hastalıklar içinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen ve yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır (13,14). Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla beraber parkinson hastalığına daha sık rastlanılmaktadır (15).

Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan 1.5 kat daha fazladır (16). Erkeklerin tüm yaşamında PH geliştirme riski % 2.0 iken kadınlarda bu oran % 1.3 düzeyindedir. Tipik olarak orta-ileri yaş grubunun hastalığıdır, ortalama 60 yaş (40-70 yaş) civarında başlayıp 20 yıllık süreçte progresif olarak ilerler. İPH nadiren 50 yaşından önce başlamaktadır ve yaklaşık % 5 'lik bir grubun 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir (17). 40 yaşından önce başlayanlara; Erken Başlangıçlı İPH, 20 yaşından önce başlayanlara; Juvenil başlangıçlı İPH denilmektedir.

Parkinson hastalığının yıllık insidansının 4,5–21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir (18). Hastalığın prevalansı 65–90 yaşları arasında artmaktadır. Hastalığın prevalans değerleri değişkenlik göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda 80,6–187/100.000 olarak bildirilmiştir (19). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada ise prevalans değeri 111/100.000 olarak bulunmuştur. Fahn ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmaya göre, Parkinson hastalığı, tüm popülasyonun % 0,3'ünü etkilemekle beraber, 65 yaşında görülme sıklığı % 1'e, 85 yaşında görülme sıklığı % 5'e çıkar. Tanıdan ölüme kadar ortalama yaşam süresi 15 yıl olarak bildirilmiştir. Kesin ölüm nedenini çoğu hastada belirlemek oldukça zor olsa da belgelenmiş en sık ölüm nedeni pnömonidir (20).

İPH tüm ırklarda görülebilmekle beraber ırklara göre prevalans değerleri farklılık göstermektedir. En sık beyaz ırkta, sonra sarı ırkta, en az da siyah ırkta görüldüğü kabul edilmektedir (21).

2.3.3. Etiyopatogenez

Fizyopatolojisinde serebral korteks ve bazal ganglionlar (BG) arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. BG'lerin afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorsolateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lere giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'lerde işlem gören bilgilerin çıkış kapısı sınırlıdır. Bu çıkış kapıları Globus Pallidus İnternus (GPI) ve Substansiya Nigra pars retikülata (SNr)'dır. BG'lerin efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. Direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller bazal ganglionlar içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Gpi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller Globus Pallidus Eksternus (GPe), Subtalamik Nükleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler (22).

Direkt yol GABAerjiktir (inhibe edici) ve nöropeptid olarak taşıkinin (substans P/dinorfin) içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü vardır. Direk yol SN ve GPi segmentini innerve eder. İndirekt yolda GABA üzerinden, nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder. Dopamin D1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak; dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda artırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. PH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu parkinsoniyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur. Bu belirtilerin en sık görüleni istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (23, 24).

Parkinson hastalığı substantia nigra (SN) dopaminerjik hücre kaybı ile karakterizedir. Bu duruma ek olarak nörodejenerasyon, bazı ekstranigral yerleşimlerde de oluşur ve dopaminden farklı değişik nörotransmitter sistemlerini de içerir. Hücre ölümüne öncülük eden etiyopatogenik mekanizmalar oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu, mitokondrial fonksiyon bozukluğu, glutamat reseptörü aracılı eksitotoksikite, inflamasyon, oligodentrositik etkileşimler ve nörotrofik faktörler, ubikuitin- proteozom sistem etkilenmesi, otofaji ve apoptozisi içerir (25).

PH'nın etiyolojisi tam olarak belli değildir (26). Güncel teoriler etiyolojide yaş, genetik ve genetik olmayan faktör kombinasyonlarının yer aldığını göstermektedir (27). Genetik mutasyonların keşfi ve bu genlerin kodladığı anormal proteinlerin fonksiyonlarının anlaşılması, hastalık patogenezinin kavranmasında yeni bakış açıları sağladı. Ubikuitin-proteozom sistem (UPS) hasarı, mitokondriyal işlev bozukluğu ve oksidatif stresin, PH patogenezinde anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Yine de kesin mekanizma tam anlaşılammıştır ve vakaların %10'u monogenetik olup çoğu parkinson hastası sporadiktir. Ancak her ikisinde de çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşiminin rol aldığı düşünülmektedir (28). Ek olarak inflamasyonun da bu süreçte yer alabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır (29).

PH ile ilgili birçok gen tanımlanmıştır (Parkin, Pink1, LRRK2, alfa-sinüklein vb) (30). Demografik olarak erkek cinsiyet, kafa travması, duygusal stres, ileri yaş, beyaz ırk, ailede PH öyküsünün olması, kişisel özellik (utangaçlık, riskten kaçınma); çevresel olarak ise pestisitler, karbon monoksit, kuyu suyu, kırsal kesimde yaşam, endüstriyel ajanlar, metaller (mangan, civa, demir) PH için risk faktörlerini oluşturur (29,31).

Birçok prevalans çalışmasında kafein ve sigara tüketimiyle PH gelişmesi ters orantılı ilişkilendirilmiştir (32).

Substansiya nigra da bulunan 400000 dopaminerjik nöronun %60'ından daha fazlasının, PH'nın motor semptomları başlamadan önce yok olduğu tahmin edilmektedir (26). Ağırlıklı olarak Substansiya Nigra Pars Kompakta (SNk)'nın ventrolateral bölgesi etkilense de PH'daki patoloji çok daha yaygındır (33). Meynert'in bazal çekirdeğindeki kolinerjik nöronlar, lokus seruleusun norepinefrin nöronları, rafe çekirdeğinin serotonin nöronları, serebral korteks, beyin sapı, spinal kord ve periferik otonomik sinir sistemi de etkilenmektedir. Böylelikle hastalığın motor semptomları yanı sıra, non-motor semptomları da açıklanabilir (33, 34, 35, 36).

Yaş ile ilişkili bir nörodejeneratif hastalık olan PH'da bulgular, tipik olarak genellikle hayatın altıncı dekadından sonra ortaya çıkmasına rağmen hastalığın biyolojisi klinik bulgulardan daha önce başlar. Birçok klinik çalışma PH'nın presemptomatik fazının bulguların ortaya çıkmasından 4-6 yıl önce başladığını öne sürmektedir (26).

2.3.4. Nöropatoloji

İPH için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması, klinik özellikleri ya da bunların kombinasyonlarının tanısız yararını değerlendirmede nöropatolojik desteği zorunlu kılmaktadır.

İPH'nın patolojik evrelemede presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır.

Evre 3-4'te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre 3-4'te İPH'nın klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5-6'da neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir (37,38).

PH'de semptomlar, SN dopaminerjik nöronlarının yaklaşık %60'nı kaybettiğinde ortaya çıkar. Striatal dopamin içeriği ise %80 azalmıştır (29,39). PH'nin temel patolojik özelliği, SN'deki özellikle de ventral pars kompakta bölümündeki hücre kaybıdır (40). SN çıplak gözle soluktur. Mikroskopik olarak ise; nöronal kayıp, gliozis ve ekstraselüler pigment varlığı söz konusudur (41). Yaşayan, nöromelanin içeren nöronlarda yoğun eozinofilik merkezi olan ve soluk haloya sahip küre şeklinde LC denilen intrasitoplazmik inklüzyonlar karakteristiktir (37,41).

LC'ler, proteolizden sorumlu birkaç nörofilament protein ile birlikte oluşturulan alfa-sinüklein-immünreaktif inklüzyonlardır (42). Çoğunlukla akson ve presinaptik terminalde yerleşim gösterirler ve ubikitin, parkin, ısı şok proteini, lipidler, demir, hiperfosforile nörofilament proteinlerini de içerir (29,41,42). LC'ler SN ile sınırlı değildir. Meynert'in bazal çekirdeğinin kolinerjik nöronları, lokus seruleus'un norepinefrin nöronları, median raphe çekirdeği'nin serotonerjik nöronları gibi dopaminerjik olmayan nöronlarda, vagusun dorsal motor çekirdeği gibi beyin sapının diğer pigmentli çekirdeklerinde, medulla oblongata, hipotalamus, amigdala, olfaktor traktus, serebral korteks, substansia innominata, spinal kordun intermediolateral kolonu, otonom sinir sistemi, myenterik intestinal pleksus ve kardiyak pleksusta da görülebilirler (41, 43, 44).

Alfa sinüklein genindeki mutasyonlar, LC'lerin de görüldüğü bazı ailesel parkinson tiplerinden sorumludur. LC'lerin görülmediği juvenil vakalarda parkinsoniyen sendroma yol açan parkin protein mutasyonları, bu proteinlerin LC oluşumundaki rolünün önemini işaret etmektedir (42).

Son çalışmalar yaşlı nüfusun belli bir kesiminde belirgin klinik semptom olmadan da alfa-sinüklein agregatlarının olabileceğini teyit etmiştir. Bu hastalarda motor olmayan semptomlar görülebilir (45). Sonuç olarak, semptomların başlaması için belirli bir eşiğe ulaşmak gereklidir (hücre kaybı ve alfa-sinüklein birikimi) (46).

2.3.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığı, parkinsonizmin patolojik olarak en yaygın tanı konan varyantıdır. Hastalığın tanısını doğrulayabilmek için kullanılacak biyoimleçler, görüntüleme yöntemleri ve diğer klinik testler sınırlı olduğu için PH'nin erken ve kesin tanısında zorluklar vardır. Günümüzde PH tanısı çeşitli klinik özelliklerin varlığına ya da yokluğuna ve klinisyenin tecrübelerine dayanmaktadır. Kesin tanı ancak otopsi sonrası konabilir (47).

Parkinsonizmin nöropatolojik tanısı, hastalığın genetik özelliklerinin heterojen olduğu ve Lewy cisimleriyle ilişkili olan ve olmayan hastalıkları da kapsadığı gözönünde bulundurularak, temel moleküler bulgulara dayanmaktadır (33).

Parkinson sendromunu etiyojiye yönelik olarak dejeneratif ve semptomatik olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür. Dejeneratif kökenli parkinsonizm tablosu da İdyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), parkinson artı (parkinson plus) sendromları ve parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar olarak üçe ayrılabilir. Bu hastalıklarda altta yatan patoloji dejeneratif hücre kaybıdır ve etiyojik bir başka sebep saptanmaz. Parkinson artı sendromlarının bu isimle anılmasının sebebi bu gruptaki hastalıklarda bradikinezi-akinezi, rijidite, postür al instabilite ve istirahat tremoru bulgularına ilave bulgu ve belirtilerin saptanmasıdır. Bu ilave bulgular göz hareket bozukluklarından otonomik bulgulara, ataksiden demansa kadar değişen geniş bir yelpazede değişir. Pek çok dejeneratif kökenli hastalığa Parkinsonizm bulguları eşlik edebilir. Semptomatik parkinson sendromunda ise altta yatan etiyojen bazal ganglionların doğrudan beyin hasarı yaratan veya ikincil olarak beyni etkileyen hastalıklar sonucu tutulmasıdır. Bu durumda parkinsonizm bulguları altta yatan bir başka patolojinin semptomlarını oluştururlar ve çok çeşitli sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilirler (1).

2.3.6. Klinik Özellikler

PH'nın başlangıcı sinsi ve progresyonu yavaştır. (39,41). Motor ve non-motor fonksiyonlar etkilenmiştir (48). Hastalık genellikle non-spesifik semptomlarla karakterize 4-6 yıllık bir prodromal döneme sahiptir (5). Prodromal döneme yönelik sorgulandıklarında, hasta ve yakınları en çok erken ve non-spesifik klinik semptomlar olan ekstremitelerde, bel, boyun ve omuzlarda ağrı veya pareteziler, kas katılığı, konstipasyon, depresyon, uykusuzluk, Rapid Eye Movement (REM) uyku davranış bozukluğu ve ses tonunda düşmeden yakınrlar (5,49). Daha sonra hastalığın ilerlemesi ile ince motor hareketlerde bozulma, koku duyusunda azalma, iştah kaybı, anksiyete sonucu tetiklenen tremor, etkilenen taraftaki kolun yürüyüşe eşlik etmemesi gibi daha spesifik bulgular ortaya çıkar (5).

PH'nın klinik motor özellikleri genel anlamda parkinsonizm içinde tanımlanan altı kardinal bulgudur (istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postüral refleks kaybı, fleksiyon postürü, donma) (5,39). Vakaların %70'inde tremor ilk farkına varılan semptomdur. Semptomlar çoğunlukla unilaterale olup üst ekstremiteden başlar. Seyri genellikle asimetriktir (28,39). İlerleme ile rijidite, yaygın bradikinezi gelişebilir; yürüme ve denge bozukluğu ile düşmeler eklenebilir (41). (**Tablo 3 ve Tablo 4**)

İPH motor semptomları Tablo 3 'de gösterilmiştir (**Tablo 3**).

TABLO 3: Parkinson Hastalığında Motor Semptomlar

<p>KARDİNAL BULGULAR</p> <ul style="list-style-type: none">•Bradikinezi, Akinezi•İstirahat tremoru•Rigidite•Postural instabilite
<p>DİĞER KLİNİK BULGULAR</p> <ul style="list-style-type: none">•Postur bozukluğu (antefleksiyon, kamptokormia, skolyoz)•Parkinsonien yuruyuş (kucuk adımla ayakları suruyerek yurume)•Festinasyon (giderek hızlanan yuruyuş)•Donma (freezing, kitlenme hali)•Asosiye hareketlerin kaybı•Paradoksal hiperkinezi•Hipomimi (maske yuz)•Glabellar refleks artışı (Myerson belirtisi)•Distoni•Mikrografi•Konuşma bozukluğu (hipokinetik dizarti), Hipofoni•Yatakta donme gucluğu•Disfaji, Siyalore•Periferal odem•Solunum problemleri•Norooftalmolojik bulgular•Dopaminerjik tedaviyle bağlantılı motor bulgular

İPH non-motor semptomları Tablo 4 'de gösterilmiştir (**Tablo 4**).

TABLO 4: Parkinson Hastalığında non-motor semptomlar

BİLİŞSEL/NOROPSİKİYATRİK <ul style="list-style-type: none">•Demans•Depresyon•Anksiyete•Panik ataklar•Bradifreni•Uyku bozuklukları•Dopaminerjik tedaviyle bağlantılı psikoz•Yorgunluk
OTONOMİK BOZUKLUKLAR <ul style="list-style-type: none">•Konstipasyon•Ortostatik hipotansiyon•Artmış terleme•Seksüel disfonksiyon (empotans, libido kaybı)•Uriner disfonksiyon (nokturi, urgency, inkontinans)
AĞRI VE DUYSAL BOZUKLUKLAR <ul style="list-style-type: none">•Kramplar•Ağrı•Parestezi/dizestezi
OLFAKTOR DİSFONKSİYON
SEBOROİK DERMATİT

PH'de iki temel klinik alt tip tanımlanmıştır (5, 50):

- Tremorun baskın olduğu alt tip
- Postüral instabilite-yürüyüş bozukluğunun (PIYB) baskın olduğu alt tip

Tremor baskın alt tip, diğer alt tipe göre daha erken yaşta başlangıç gösterir, mental durum daha iyidir ve progresyonu daha yavaş olup prognozu daha iyidir. PIYB baskın alt tipte ise bradikinezi ve demans daha ciddi boyuttadır. Daha hızlı bir progresyon gösterir ve prognozu daha kötüdür (5). Hastalığın seyrinde bradikinezi, rijidite, yürüyüş ve denge bozuklukları benzer şekilde progresif seyrederken tremorun şiddeti daha stabildir.

PH'de özellikle günlük yaşam kalitesini bozması nedeniyle non-motor semptomların önemi artmıştır. Bu semptomların ilerleyen yaşla ve hastalık şiddetiyle korele olduğu bildirilmiştir. Olfaktör defisit, konstipasyon, REM uyku bozuklukları ve depresyon gibi bazıları sadece ileri dönemde değil, motor semptomlardan 10 yıl kadar önce görülebilir (51,52).

Hastalık yavaş bir şekilde ilerler. Eğer tedavi edilmezse hasta sonunda tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı hale gelir (39). Parkinson hastalarının önemli bir kısmında, hastalığın başlangıcından tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelinceye kadar olan ortalama süre 7,5 yıldır. 1/3 vaka ise hafif seyirlidir ve bu hastalar en az 10 yıl stabil seyir gösterirler (49). Dizatri, disfaji, denge kaybı ve donma gibi orta hat belirtilerinin ön planda olduğu hastalarda, ekstremitte bulgularının ön planda olduğu hastalara göre prognoz daha kötü olup sebebi bu semptomların dopaminerjik tedaviye yanıtı kalmasıdır (5).

Parkinsoniyen semptom ve bulgularının değerlendirilmesi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS) ve Hoehn ve Yahr (H&Y) Ölçeği ile gerçekleştirilir (23,28). H&Y Ölçeği daha sonra modifiye edilmiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5: Modifiye Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği

1.0 Yalnızca tek taraflı tutulum
1.5 Tek taraflı bulgular ve aksiyel tutulum
2.0 Denge bozukluğu olmaksızın iki taraflı tutulum
2.5 Hafif iki taraflı tutulum ve çekme testinde toparlama
3.0 Hafif-orta iki taraflı tutulum; bir miktar postural kararsızlık; fiziksel olarak bağımsız
4.0 Şiddetli özürlülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir
5.0 Yardımsız tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlı

2.3.6.1. Motor Semptomlar

2.3.6.1.1. Bradikinezi

Bradikinezi, hareketlerde yavaşlama anlamına gelir ve hem PH'nın en karakteristik klinik özelliğidir, hem de bazal ganglion bozukluklarının bir işaretidir (23). Tüm parkinsonizm sendromlarının belirleyici özelliğidir. Altın standart olarak kabul edilen 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır. Özürlülüğün en önemli nedeni olan bu durum hareketin fakirleşmesi anlamında kullanılan 'hipokinezi' ile tam hareket kaybı anlamındaki 'akinezi' terimi ile sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (53,54). Hastalarda hareketleri başlatmakta güçlük, hareketin amplitüdünde küçülme ve bir hareketten diğerine geçişte zorluk görülür (53). Başlangıçta distallerden hafif olarak başlar (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) sonra tüm kaslar etkilenir. Hastalar ilerleyen dönemlerde yardımsız hareket edemeyecek duruma gelir. Bradikinezinin manifestasyonları arasında yüzün ifadesiz görünüm alması (maske yüz, bradimimi), monoton, alçak, sesle, hipofonik konuşma (hipokinetik dizartri), yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması (assosiye hareketlerin kaybı) sayılabilir (53, 54, 55).

Bradikinezinin değerlendirilmesi ise genellikle, elin ve ayağın hızlı, tekrarlayıcı ve alternan hareketlerini (parmak vurma, el açıp-kapama, elin supinasyon ve pronasyonu, ayağın topuğunu yere vurmayı) kapsar. Hareketlerin hem yavaşlığı hem de amplitüdündeki azalma gözlenir (23).

2.3.6.1.2. Tremor

İstirahat tremoru, İPH'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar . Klinik izlem boyunca hafiften belirğine kadar değişen ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır. Ancak %15 oranında hastada hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez .

Tremor unilateraldir, 4-6 Hz frekansa sahip olup çoğunlukla ekstremitelerde distalinde belirgindir (23). Genellikle unilateral üst ekstremiteden başlar, zamanla aynı taraf alt ekstremiteye ve sonra da kontrateral vücut yarısına yayılabilir (56). Baş ve işaret parmaklarını tutar ve diğer ele de geçebilir (5, 23, 28, 39). Hastalarda başparmağın, birinci ve ikinci parmaklar üzerindeki hareketlerinin el bileğinin hareketleri ile birlikte olmasıyla klasik 'hap yapma' veya 'para sayma' hareketi ortaya çıkmaktadır (57).

PH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru yanında olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. İPH'nın ilk bulgusu esansiyel tremora benzer şekilde postural tremor olabilir. İPH'da postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (58). İPH'da tremor en sık ellerde, bazen de ayaklar dil, çene ya da dudakta olabilir. İPH'da ses ve baş tremoru görülmez. Ancak baş tremoru bulunan beş parkinson hastası bildirilmiştir (59). Tremor; stres ile mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (55).

2.3.6.1.3. Rijidite

Rijidite, bazal ganglion hastalıklarının ortak bulgusudur. Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, o bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükercesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder (55). Kas tonusu hem agonist hemde antagonist kaslarda artmıştır. Karşılaşılan direnç hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Klinik çalışmalara göre İPH'da % 89-99'unda gözlenir. Hafif olgularda kontralateral ekstremiteye istemli tekrarlayıcı hareketler yaptırarak rijiditeyi ön plana çıkarmak için mümkündür (Froment manevrası). Tremor üzerine rijiditenin süperimpoze olmasıyla birlikte el bileğinde dişli çark belirtisi ortaya çıkabilir. Zaman zaman ağrı ve rahatsızlığa yol açan rijidite, ağrılı omuz, rotator cuff sendromu, artrit ve bursit tanıları olarak gözden kaçabilir (5). Proksimal (boyun, omuz, kalça bölgesi) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. El bileğinin rotasyon, dirseğin fleksiyon ve ekstansiyon gibi pasif hareketleri ile rijidite değerlendirilir (55). Rijidite de tremor gibi tek taraflı başlayıp zaman içinde karşı vücut yarısına yayılır. Ağrı ve rahatsızlık hissi yapabilir ve sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte (60). Rijiditenin aksiyel kasları etkilemesiyle öne eğik postür ortaya çıkar (53).

2.3.6.1.4. Postural instabilite

Postüral reflekslerin kaybı sonucu gelişen postüral instabilite genellikle PH'nin ileri evre belirtilerindedir ve çoğunlukla diğer klinik özelliklerden sonra ortaya çıkar (23). Postüral instabilite, PH'nin kardinal bulguları içinde özgüllüğü en düşük olan, ancak disabiliteye en çok sebebiyet veren ve tedaviden en az yanıt alınandır (61,62). Postüral instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. En fazla özürülük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtisidir. Erken evrelerde postüral refleksler normal iken sonraları bozulur. Buna bağlı olarak ileri evrelerde düşmeler gözlenir. Öyle ki hastalar sandalyeden doğrulma sırasında, dönüş sırasında, yürüyüş sırasında sözel, bilişsel veya herhangi bir motor işle uğraştıklarında dengelerini koruyamazlar.

Hastalar en sonunda tekerlekli sandalyeye bağlı duruma gelirler. Sık dűşmelere bağlı olarak vücudun değişik yerlerinde kırıklar gözlenebilir (54). Dűşmenin yönüne göre anteropulsiyon, retropulsiyon, lateropulsiyon olarak tanımlanır (60).Retropulsiyon veya propulsiyonun değerlendirilmesi amacıyla hastalar ayakta iken omuzlarından çekilir. Hastanın ikiden fazla geriye adım atması veya postüral yanıtın alınamaması anormal postüral cevabı gösterir ve bu test “çekme testi” olarak isimlendirilir (5,63). Hastalar % 45 oranında öne doğru dűşme eğilimi gösterirken % 20 oranında da arkaya doğru dűşme eğilimi gösterir (64). Postüral instabilitesi olan hastalarda özellikle trunkal fleksiyon eşlik ettiğinde festinasyon denilen giderek artan hızda yürüme oluşur. Festinasyonda, hasta adeta dűşmemek için öne kayan ağırlık merkezini yakalamak istiyor görüntüsü vardır (5).

Dűşmelerin başlangıç süresinin daha geç olması PH'nı progressive supranükleer palsy (PSP) ve multi sistem atrofi (MSA) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırır. Diđer parkinsoniyen semptomlar, ortostatik hipotansiyon, yaşla ilişkili sensoriyal değişiklikler, visuel, vestibuler ve proprioseptif sensoriyal girdi entegrasyon kabiliyeti gibi diğer birçok faktör de postural instabilitenin ortaya çıkmasını etkiler. Dűşme sıklığı hastalığın şiddeti ile korelidir (23,65). Dopaminerjik tedavi, pallidotomi, derin beyin stimölasyonu (DBS) bazı aksiyel bulguları düzeltse de tedaviye en az yanıt veren major motor bulgu postüral instabilitedir.

2.3.6.1.5. Donma fenomeni (Motor blok)

Parkinson hastalığında en sık özürlülük nedenlerinden olan donma; ani, geçici, genellikle 10 sn'den kısa süreli bir akinezi türüdür. PH'nın disabiliteye en çok neden olan semptomlarından biridir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (66,67). Tipik olarak yürüme başlatılırken donmaya, dönerken veya dar geçitlerde yürürken, yoğun trafikte karşıdan karşıya geçerken veya bir hedefe ulaşırken aniden ayağı hareket ettirememeye yol açar ve dűşmelerin önemli bir sebebidir (5,28,68). Donma atakları off döneminde daha şiddetlidir ve levodopa ile hafifletilebilir. On dönemindeki donmalar ise dopaminerjik tedaviden pek fayda görmezler. Hastalar donmayı yenebilmek için komutla yürümek, cisimlerin üzerinden adımlamak, müzik eşliğinde yürümek gibi çeşitli hileler geliştirirler (5, 23, 28).

Donma hastalık seyri sırasında erken dönemde ortaya çıktığında ya da baskın belirti olduğunda PH dışı bir tanı akla gelmelidir. Donmanın ön planda olduğu hastalıklar arasında PSP, MSA ve vasküler (alt vücut yarısını etkileyen) parkinsonizm yer alır (69). Donmanın lokus seruleus dejenerasyonu sonucu noradrenerjik eksikliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

2.3.6.1.6. *Fleksiyon Postürü ve Postüral Anormallikler*

Fleksiyon postürü çoğunlukla kollarda başlayıp bütün vücuda yayılır (39). Boyun, gövde, dirsek ve dizlerin fleksiyonu ile sonuçlanan postüral deformiteler, sıklıkla rijidite ile ilişkilidir. Ancak fleksiyon postürü genelde hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar (23).

Diğer iskelet anormallikleri aşırı boyun fleksiyonu (düşük baş veya eğik omurga), trunkal fleksiyon (kamptokormi) ve skloyozu kapsar (23). Kamptokormi, torakolomber omurganın aşırı fleksiyonuyla karakterizedir. Bu durum yürüyüşle artar ve oturmakla, supin pozisyonda yatmakla, istemli bir şekilde duvara dayanmakla rahatlar (70). Diğer bir trunkal deformite ise gövdenin özellikle oturunca veya ayakta dururken eğilmesi olan Pisa sendromu'dur (23).

2.3.6.1.7. *Diğer Motor Bozukluklar*

Frontal lob inhibitör mekanizmalarının yıkılması nedeniyle bazı hastalarda bebeklikte görülen ilkel refleksler tekrar ortaya çıkabilir (5,23).

Glbellar refleks (meyerson bulgusu), alında glbellaya vurmaya ortaya çıkarılır ve normalde 2-5 vuruştan sonra göz kırpmaya yorulur ve göz kırpmaya olmaz. PH'de ise göz kırpmaya devam eder. Yine PH'de snout refleksi ve palmomentel refleksler de görülebilir (5, 23, 39).

Orofasiyal ve laringeal bradikinezi ile rijidite nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore gibi bulber belirtilerin kardinal özellikler kadar disabiliteye yol açtığı gözlenmiştir (5,23).

Parkinson hastalarında bazı nöro-oftalmolojik anormallikler görülebilir. Bunlar göz kırpmının seyrekleşmesi, oküler yüzey irritasyonu, gözyaşı tabakasında değişiklikler, görsel halüsinasyonlar, blefarospazm ve azalmış konverjanstır. Ayrıca göz açma apraksisi, yukarı bakış kısıtlılığı ve okülojirik krizlerde gözlenebilir (23,71). PH ile ilişkili olarak obstrüktif veya restriktif tip solunum problemleri izlenebilir (23).

2.3.6.2. Non-motor Semptomlar

2.3.6.2.1. Duyusal Semptomlar:

İPH'a bağlı duysal semptomlardan birincisi ağrıdır. Ağrılar sıklıkla dopaminerjik ilaçlarla düzelir. Levodopa kullanan ve doz sonu kötüleşmesi gelişmiş olan hastalarda, “kapalı” dönemlerde ağırlaşmış motor semptomların yanı sıra, vücutta yaygın ve bazen çok şiddetli ağrılar olabilmektedir (15,72). Omuz hareketlerinde ağrı ve donuk omuz da İPH'nın ilk belirtisi olabilmektedir. Distoniyle ilişkili ağrı genellikle antiparkinsoniyen ilaçların etkisi bittiğinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle genç başlangıçlı parkinson hastalarında erken dönemlerde sabahları ağrılı distoniler görülebilir. İkinci sırada duysal semptom olarak pareteziler gelir. Parkinson hastalarında, hastalığın herhangi bir döneminde, motor defisitlerin şiddeti ile ilişkisiz olarak uyuşma, yanma veya karıncalanma hissi şeklinde pareteziere sıkça rastlanır. Bazı hastalar eller ve/veya ayaklarında üşüme hissinden yakınır. Bu yakınmalar uygun dozda parkinson ilaçları ile genellikle düzelir.

2.3.6.2.2. Otonom semptomlar:

İleri evre PH'da nörodejeneratif süreç kalp ve kan damarların çalışmasını düzenleyen otonom sinirleri de etkilediğinde, hastalar uzun süre yattıktan sonra hızla ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesi ve sersemlik hissini eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar. Ayrıca parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçlar da ortostatik hipotansiyona yol açabilir (73,74). Konstipasyon yaygın görülen bir non-motor semptomdur ve parkinson hastalarının %80'inden fazlasında gastrointestinal geçiş zamanının uzadığı gösterilmiştir (51,75). Konstipasyonun potansiyel PH göstergesi olabileceği düşünülmektedir (76). Bulantı PH'de sıkır ve genellikle dopaminerjik tedavi yan etkisi olarak gelişir.

Bazal gangionların miksiyon üzerindeki inhibe edici etkisinin azalması sonucu detrusor hiperaktivitesi gelişmektedir ve bunun sonucunda PH'larında urgency ve urge inkontinans yakınmaları ortaya çıkar. Detrusor hiperaktivitesi dışında üretral sfinkter bradikinezi olabilir. Bradikinezi nedeniyle de idrar boşaltılmasında sorunlar görülür.

2.3.6.2.3. Nöropsikiyatrik semptomlar:

Parkinson hastalarının % 40-60'ında hastalığın herhangi bir döneminde depresyon görülür. Sıklıkla anhedoni, inisiyatif kaybı, anksiyete veya panik ataklarla birlikte. Depresyon gelişimde dejeneratif sürecin serotonin, noradrenalin ve asetilkolin salgılayan nöronları da etkilemesinin rolü olduğu düşünülmektedir (73).

PH tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar özellikle yaşlı ve kognitif yıkımı olan hastalarda halüsinasyonlara yol açabilir. PH'da psikozun dejeneratif süreç ve kullanılan ilaçların yanı sıra, genetik faktörler ve hastanın premorbid kişiliği ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Hastalığın ileri evrelerinde ve özellikle ileri yaşlarda ve akinetik-rijid formda daha sık olmak üzere tüm hastaların yaklaşık %30-40'ında kognitif işlevlerde bozulma ortaya çıkar (77,78).

2.3.6.2.4. Uyku bozuklukları:

Uyku bozuklukları ve gün içi uyku hali PH'de iyi bilinen fenomenlerdir (76, 79). PH'de bildirilen uyku bozukluklarının prevalansı %75-98 arasında değişmektedir. PH'deki uyku bozukluğu hastalığın şiddeti, alınan PH tedavisi, depresyon ile koreledir ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (76).

Uykuya dalma zorluğu, kötü uyku kalitesi, sık gece uyanmaları, sabah erken uyanma ile karakterizedir ve genelde yaşlılarda görülür. PH'de normal popülasyona göre daha sık bulunan huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri ve obstrüktif uyku apne sendromu bu tür uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (51, 76, 79).

REM uyku davranış bozukluğu REM uykusu sırasında normal iskelet kas atonisinin kaybı ile birlikte REM uykusunu etkileyen bir parasomnidir ve genellikle canlı rüyalar ve kabuslar ile karakterizedir ve dopaminerjik tedavi ile ağırlaşabilir. Parkinson hastalarının % 50'sini etkileyebilmektedir (75, 76).

Gün içi aşırı uyku hali Parkinson hastalarının yaklaşık % 50'sini etkileyebilir ve PH için prelinik bir gösterge olabilir. Levodopa monoterapisi veya ropinirol ile pramipeksol başta olmak üzere dopamin agonist (DA) tedavisi alanlarda gözlenmiştir (76, 79).

2.3.6.2.5. Diğer Semptomlar:

- Sebore
- Kilo kaybı
- Yorgunluk
- Göz yüzeyinde irritasyon, gözyaşında azalma, blefarospazm, konverjans yetersizliği
- Bacaklarda ödem: PH'larında venöz staza bağlı veya dopamin agonistleri ve amantadin'in yan etkisi olarak görülebilir.

2.3.7. Tanı

İPH diğer bir nörolojik tutuluşa ait belirti olmaksızın, izole parkinsoniyen bulguların varlığı ile karakterizedir. Tanı için herhangi bir belirteç bulunmamakta olup, İPH tanısında altın standart yöntemi halen öykü ve nörolojik muayeneye dayanarak olası diğer tanıların dışlanmasıdır. Tanı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında geliştirdikleri üç basamaklı tanı sistemidir (80).

Hughes ve arkadaşlarının geliştirdikleri üç basamaklı tanı sistemi Tablo 6 'da gösterilmiştir (**Tablo 6**).

Tablo 6: İdiyopatik Parkinson Hastalığının Klinik Tanısı

<p>1. Adım: Parkinsoniyen sendromun tanısı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bradikinezi ile birlikte• Aşağıdakilerden en az birinin bulunması <p>a) Rijidite</p> <p>b) 4-6 Hz istirahat tremoru</p> <p>c) Vizuel, vestibuler, serebeller veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite.</p>
<p>2. Adım: İPH için dışlama kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Parkinsonizme yol açabilecek stroke, kafa travması, ensefalit, noroleptik kullanımı, hidrosefali veya beyin tumoru gibi belirli bir nedenin saptanması.• Okulorjik kriz• Supranukleer bakış paralizileri• Serebeller bulgular• Erken şiddetli otonomik yetmezlik• Erken şiddetli demans• Yüksek doz levodopaya kötü yanıt
<p>3. Adım: İPH için destekleyici kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aşağıdakilerden en az ucunun bulunması: <p>a) Unilateral başlangıç</p> <p>b) Progresif seyirli olması</p> <p>c) Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetric olarak devam etmesi</p> <p>d) Levodopaya iyi yanıt vermesi</p> <p>e) En az 5 yıl veya daha fazla levodopa yanıtının devam etmesi</p> <p>f) Levodopaya bağlı diskinezilerin olması</p> <p>g) 10 yıldan uzun klinik seyir</p>

2.3.8. Ayırıcı Tanı

Parkinson ayırıcı tanısında ilaç kullanımına (antipsikotikler ve antiemetikler) bağlı parkinsonizm, Batı Nil virüsü gibi postenfeksiyöz parkinsonizm, CO ve MPTP gibi toksik ajanlara maruziyet sonrası gelişen parkinsonizm, vasküler hastalıklar ve hidrosefali gibi yapısal durumlar da düşünölmelidir .

Parkinsonizm tablosu oluşturacak diğer nörodejeneratif hastalıklar da tanı koyma aşamasında gözden geçirilmelidir. Bunlar atipik parkinsonizm sendromları da denilen MSA, hemiparkinsonizm-hemiatrofi sendromu, diffüz Lewy cisimciği hastalığı, spinoserebellar ataksiler, alzheimer hastalığı, parkinsonizm-demans- ALS kompleks hastalığı, PSP ve kortikobazal dejenerasyondur .

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntöleme (MRG) yöntemleri PH için özgül bir patern göstermemekle birlikte diğer hastalıkların dışlanması için kullanılabilir. PET ve single photon emission computed tomography (SPECT) kullanımı erken veya atipik PH'nın ayırıcı tanısında yararlı olabilir (81,82).

2.3.9. Parkinson Hastalığının Tedavisi

PH'ında substansiya nigra pars kompakta dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

Tedavi ilkeleri (56)

- 1- Parkinson hastalığında tedavide amaç hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir halde tutmak,
- 2- Hastayı aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmek,
- 3- Tedaviyi bireyselleştirmek,
- 4- Koruyucu olduğu kanıtlanmış her türlü tedaviye öncelik vermek.

Parkinson hastalığında fiziksel tedavi ve sağlık eğitimi, medikal ve cerrahi tedavi olanakları mevcuttur.

2.3.9.1. Parkinson Hastalığında Medikal Tedavi

Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden dolayı tedavide prekürsörü olan levodopa kullanılır. Özellikle bradikinezi ve rijidite üzerine etkili olup tremora etkisi her hastada farklı olan levodopa, nötral bir aminoasit olduğu için yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

Levodopa parkinson hastalığının tedavisinde semptomatik etkisi en kuvvetli ilaçtır. PH'nda levodopa ile ilk 3-5 yıldaki tedavi, semptomlarda belirgin düzelme sağlamaktadır. Bu dönem, "balayı periyodu" olarak adlandırılmaktadır. Fakat 5 yıl sonrasında % 30- 80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler ve on-off, wearing off), kognitif, uyku bozuklukları, otonomik bozukluklar (postural hipotansiyon), psikiyatrik bozukluklar (halüsinasyon, depresyon, panik bozukluk) gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (83).

Diskinezi gelişimi için risk faktörleri genç yaş, uzun hastalık süresi ve uzun süre levodopa kullanımıdır (84). Motor cevapta dalgalanma ve diskinezilerin mekanizması tam anlaşılammıştır. Levodopanın yarılanma ömrünün 90-120 dakika gibi kısa olması nedenlerden biri olabilir (85).

Levodopa, periferel dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa ve benserazid ile birlikte kullanılır. Böylece area postrema (kusma merkezi) etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bulantı-kusma yan etkisi engellenmiş olur.

Levodopa, katekol-O-metiltransferaz inhibitörü (COMT) ile birlikte kombine edilebilir. Levodopayı mide barsak sisteminde parçalayan COMT enzimini baskılar beyne daha fazla levodopa geçmesini sağlar. Tolkapon veya entakapon eklendiğinde levodopanin plazma yarı ömrünü uzatır (56).

Antikolinergikler; kolinerjik sistemin dopamin üzerindeki inhibitör etkisini azaltmak için verilirler. Daha çok istirahat tremoru ve rijidite üzerinde etkilidir.

55-60 yaş üzerindeki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda azalmaya neden olacağından, tremoru ön planda olan genç parkinson hastalarının tedavisinde tercih edilmektedir. Göz tansiyonu, idrar zorluğu, ağız kuruluğu ve kabızlık sorunu olan hastalara verilmemelidir (56).

Amantadin; antiviral bir ilaç, dopamin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı düşünülmektedir. Tüm antiparkinson ilaçları içinde bulunan en zayıf etkili ilaçtır. Erken evredeki parkinson hastalarına her türlü belirtiye yönelik olarak verilebilir. İleri evredeki hastalarda anti-gutamaterjik etkisi levodopaya bağlı gelişen diskinezileri (sallanma ve kıvrılma şeklindeki istemsiz hareketler) baskılama amacıyla verilebilir (56).

Dopamin agonistleri postsinaptik dopamin reseptörlerini uyararak etkilerini gösterirler. Parkinson hastalığının tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastaların erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda levodopa tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastaların daha ileri dönemlerinde levodopa ile birlikte verildiğinde ise, levodopanın yol açtığı motor yan etkileri azaltmaktadır.

Dopamin reseptör agonistleri 2 majör alt gruba ayrılmaktadır:

1-Ergolinler (bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin).

2-Nonergolinler (piripedil, pramipeksol, ropinirol, apomorfin).

Ergolin derivelere ergot alkaloidleridir ve nonergolinlerin kullanımdan daha uzun zamandır antiparkinson tedavisinde kullanılmaktadırlar. Nonergolin gerek yan etki profilinin azlığı, gerekse klinik yararlarının daha fazla olmasıyla ergo derivelerin daha üstün tutulmaktadır .

Levodopa ile kıyaslandığında tüm dopamin agonistlerinin diskineziye yol açma olasılığı düşüktür (86). Monoterapide veya levodopaya kombine edilerek kullanılabilir.

MAO-B (Mono-Amino-Oksidaz-B) inhibitörü; levodopanin MAO-B enzimi ile yıkımını önleyerek dopamin etkinliğini artırır. Erken evre PH' da kullanımı levodopa ihtiyacını 6 ay-1 yıl arasında geciktirir. Tek başına ya da levodopa ile birlikte verilir. Selejilin, rasajilin ve lazabemid olarak 3 formu mevcuttur. Rasajilin, selejilin gibi amfetamin veya metamfetamine metabolize olmaz. Bu nedenle aynı gruptaki iki ilacın yan etkileri birbirinden farklıdır. Rasajilin yan etki açısından plaseboya yakın bulunmuştur (87).

2.3.9.2. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavi

PH'nin medikal tedavisine rağmen orta-ileri evre hastalarda ilaçtan dalgalı yanıt alınması, şiddetli diskinezilerin olması ve LD'ye cevap vermeyen semptomlar sonucu yaşam kalitesinin bozulması nedeniyle PH'de cerrahi yaklaşım ön plana çıkabilir (41). Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), talamotomi ve pallidotomi tekniklerinin yerini almaya başlamıştır. STN veya GPi'nin DBS ile motor semptomların off süresi ile diskineziler azalır ve yaşam kalitesi artar. DBS'nin tremor, bradikinezi ve diskinezi gibi motor semptomlar üzerinde kalıcı bir etkisinin olduğu düşünülmektedir (82).

2.3.9.3. Parkinson Hastalığında Destek Tedaviler

Parkinson hastalığında özellikle postural instabiliteye bağlı olarak düşmeleri önlemek için vücut egzersizleri, denge egzersizleri, kasların güçlendirilmesi gibi fizik tedavi yöntemlerinin de kullanılması hastayı destekleyecektir. Ayrıca kognitif bozukluk eklenen hastalara mental egzersiz ve memantin gibi uygun medikal tedaviler de eklenebilir (88, 89).

İdiopatik PH yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Dopaminerjik tedavinin kullanılmaya başlamasıyla hastaların prognozu anlamlı olarak düzelmiş ve ortalama yaşam beklentileri uzamıştır.

Hastaların yaklaşık üçte biri tüm hastalık boyunca tedaviye cevap verip önemli bir kısıtlama olmadan yaşamlarını sürdürürken bir kısmında tedavi cevabı zamanla bozulur, bir kısmı ise başlangıçtan itibaren tedaviye kısıtlı cevap verirler. Hastaların prognozlarının birbirinden farklı olacağı unutulmamalıdır.

2.4. Normal Kemik Dokusu

İnsan iskeleti, yaklaşık olarak 220 kemikten oluşmaktadır ve toplam vücut ağırlığının %15'ini teşkil etmektedir. Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. Sağlıklı kemik kas dokusuna yapısal destek sağlayan, önemli yumuşak dokuları koruyan ve kemik kütlesi için gerekli kalsiyumu depolayan, kompleks canlı dokudur. Ayrıca hematopoezde ve immün sistem fonksiyonlarında da görev almaktadır (90).

Kemiğin 4 ana görevi vardır:

-Destek ve hareket

-Koruma

-Mineral deposu: İskelet vücudun en önemli mineral deposudur. Kalsiyumun %99'u, fosfatın %85'i, magnezyumun %50'si kemiklerde depolanmaktadır.

-Kemik matriks proteinleri için depo: Mineralize kemik %50 oranında organik bileşiklerden oluşmaktadır. Bunun %25'i matriks, %25'i su'dur. Matriksde %90 oranında Tip I kollajen, %10 diğer proteinler ile çeşitli proteoglikanlar yer alır. Tüm bu proteinler osteoblastlarda sentezlenir ve salınır. (91,92).

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelir. Ağırlığının %70'ini mineraller, %5-8'ini su, geriye kalanını da organik veya ekstrasellüler matriks oluşturur. Organik matriksin %98'ini Tip 1 kollajen ve nonkollajenöz proteinler, %2'sini ise kemik hücreleri oluşturur. Organik matriks, kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir.

Kollajen çok düşük çözünürlüğe sahip, her biri 1000 aminoasitten oluşan 3 polipeptid zincirinden oluşmuştur ve kemik matriksinin en önemli bileşenidir. Deri ve tendonlardaki tip 1 kollajenden farklı olarak kemikteki tip 1 kollajen, mineralize olabilme kapasitesine sahiptir. 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. Vücudun en sert ve sağlam dokusu olan kemiğin bu özelliği, hidroksiapatit kristalleri ile kollajen arasındaki ilişkiye bağlıdır (93).

Erişkinde kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki türlü kemik dokusu vardır. Tüm kemik kitlesinin %80'ini kortikal kemik oluşturmasına rağmen, metabolizması daha aktif olan trabeküler kemiktir. Kortikal kemik, ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur. Trabeküler kemik ise iç destek yapısıdır. Kalça, omurga ve femurda yer alır. Kemik sürekli olarak yapım ve yıkım olaylarının ardı ardına devam etmesi ile yenilenen canlı bir dokudur. Trabeküler kemiğin yapım-yıkım hızı kortikal kemiğe göre 4-8 kat daha hızlıdır.

Menopoza giren kadınlarda, trabeküler kemik kaybı daha hızlı olduğundan, OP'a bağlı erken kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu omurga bölgelerinde görülür.

2.4.1. Kortikal (kompakt, sıkı) Kemik:

İskelet sisteminin %80'nini oluşturan ve lameller yapı içeren kemiktir. Nörovasküler demet içeren havers kanalı çevresinde lakunalar içinde osteositler dizilirler. Buna havers sistemi (osteon) denir. Osteonlar ve havers kanalları birbirlerine transver plandaki volkmann kanalları aracılığı ile bağlanırlar. Uzun kemiklerin diyafizi birincil olarak kortikal kemik yapısındadır (94,95). Kortikal kemik çok yoğun ve serttir. Temel fonksiyonu mekanik güç ve koruma sağlamaktır. Metabolik hızı yavaştır.

2.4.2. Spongiöz (kansellöz, trabeküler, süngerimsi) Kemik:

Silindirik ya da yassı, geniş görümlü ince trabeküllerden oluşmuştur. Aradaki boşluklar kemik iliği ile doludur. Epifiz ve metafiz birincil olarak spongiöz kemikten oluşmuş ve ince, organize kortikal kemikle çevrelenmiştir. Bir yılda trabeküler kemiğin %25 i remodele olurken bu oran kortikal kemikler için %2,5'tur (94,95).

2.4.3. Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri, kemiğin bakım, onarım ve adaptasyonundan sorumlu özelleşmiş bir hücre sistemi oluştururlar. Kemik dokusu hücreleri başlıca osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler olmak üzere üç gruba ayrılır (96). Osteoblast ve osteositler aynı mezenşimal kök hücreden orijin alırlar.

2.4.3.1. Osteoblastlar

Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklılaşırlar. Düz endoplazmik retikulumları çok gelişmiştir. Bol miktarda golgi vezikülleri ve yüksek metabolik aktiviteyi karşılayacak miktarda mitokondriumları ve kapillerleri mevcuttur. Osteoblastlar bol miktarda bulunan alkalen fosfataz enzimleri aracılığıyla mineralizasyona yardımcı olurlar. Osteoklastların rezorbe ettiği kemiğin yerine yavaş şekilde haftalar içinde yenisini sentezlerler (91).

Osteoblastlar ile osteositler arasındaki temel ayırım yerleşim yerleridir. Osteoblastlar kemiğin yüzeyinde yerleşir. Osteoblastların en farklı özelliği ışık ve elektron mikroskopunda yeni kemiğe komşu olarak görülmesidir. Işık mikroskopunda aktif osteoblastlar kuvvetli bazofilik olarak boyanırlar. Polarize olarak görülürler. Çekirdekleri egzantirik olarak kemik yüzeyinden uzakta yerleşmiştir.

Kemiğin organik intersellüler maddesini (matriks) salgırlarlar. Kalsifiye olmamış bu dokuya osteoid doku denir. Bu dokulara daha sonra inorganik tuzların çökmesine kalsifikasyon denir. Periostun kambiyum tabakasında bulunan osteoblastlar kemiğin enine büyümesini sağlar. Matriks üretim periyodu sonuna doğru, osteoblastların %15'i üretilen matriks içine tuzaklanır ve osteosite farklılaşır. Sınırlı bir yaşamları vardır, bir kısmı da kemik yüzeyinde kalarak kemik yüzeyi döşeyici hücrelere dönüşür. Bir kısmı ise programlı hücre ölümüne (apoptozis) gider (94,95).

2.4.3.2. Osteoklastlar:

Kemik yıkımından sorumlu çok çekirdekli dev bir hücredir. Monosit yolu ile hematopoetik kök hücreden köken alırlar. Kemik yıkımını sağlayan osteoklastların yüzeyleri, işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır.

Saydam bölge ya da yapışma bölgesi, eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. İçerdiği enzimleri salgıladıkları zaman kemik bağ dokusu çözülür, kalsiyum ve fosfat serbestleşir. Osteoklastlar kemik yüzeyi üzerinde veya rezorbe kemiğin bulunduğu boşluklarda bulunur ve tartarata resistan asit fosfataz (TRAP) sentezlerler. Osteoklastların ürettiği katepsin, TRAP ve diğer enzimler, kollajeni düşük Ph'da yıkabilmektedirler. Osteoklastlar, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasından sorumlu hücrelerdir (97,98).

2.4.3.3. Osteositler

Sayınca en fazla olan kemik hücreleridir. Osteoblastlardan köken alırlar. Remodeling ve remodeling kontrolünde aktif görev alır. İyon değişimine aktif katılırlar. Mekanosensör hücrelerdir, kemiğin işlevsel adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Osteosit sayısı (yoğunluğu) hem kortikal hem de trabeküler kemiğin kütlesini belirler, yaşlanma ile osteosit sayısı azaldıkça kemik kütlesi azalır, mikrokırıkların onarılamaması nedeniyle kemik kalitesi bozulur (91).

2.4.4. Kemiğin mineral yapısı

Kemik, temelde mineralize olmuş bağ dokusundan ibarettir. Esas mineral kristali hidroksiapatittir. Bunun dışında; kalsiyum, sodyum, karbonat, potasyum ve magnezyum da kristal içerisinde bulunmaktadır (96).

Kemiğin içerdiği en önemli katyon kalsiyumdur. Tüm vücut kalsiyumu yaklaşık 1200 gr olup, %99.9' u kemiklerde depolanmıştır. Kemiklerdeki kalsiyum büyük oranda hidroksiapatit, az miktarda da amorf, kalsiyum-fosfat şeklinde bulunmaktadır ve vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum ile dinamik bir denge içindedir. Kemik mineral yapısı içinde kalsiyumdan sonra en önemli yeri fosfor alır (95).

2.4.5. Kemiğin Yapılanması (modeling)

Kemiğin yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) süreci bir döngü halindedir. Kemik oluşumu ve gelişimi fütal hayatta başlar, bebeklik çağında hızlanır. Kemik gelişim hızının en fazla olduğu dönem ilk 2 yaştır.

Adolesan dönemde hızlı bir şekilde longitudinal büyüme görülürken kemik gelişim hızı orta derecededir. Geç adolesan dönemde longitudinal büyüme durur ancak kemik yoğunluğu artmaya devam eder ve 35 yaşına kadar artmanın devam ettiği kabul edilmektedir.

Anatomik olarak iskelette yassı (kranium, mandibula, ileum) ve uzun kemikler (tibia, femur, humerus) bulunur. Yassı kemiklerin oluşumu, kısa kemiklerin buyumesi ve uzun kemiklerin kalınlaşması intramembranoz ossifikasyon ile olur. Uzun kemikler veya appendikuler iskelet ise endokondral ossifikasyon ile oluşur. Mezenşimal kök hücreler önce kondroblastlara, daha sonra kondrositlere farklılaşır. Kondrositler tip II kollajenden ve proteoglikandan zengin ekstraselluler matriksi sentezlerler. Kondrositlerin salgıladığı enzimler mineralizasyon için uygun ortamı oluşturur. Mineralize olan kartilaj matriks, 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 (99).

2.4.6. Kemiğin Yeniden Yapılanması (remodeling)

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 süreçtir. Remodeling ile kemik, üzerine binen mekanik streslere göre adaptasyon gösterir. Ayrıca mikrofraktürlerin tamiri ve mineral hemostazının devamlılığı için de kemiğin yeniden yapılanması gereklidir. Remodeling periostal, endostal, haversian kanalı ve trabeküler yüzeylerde gerçekleşir (100).

Remodelasyon döngüsü 3 ardışık fazdan oluşur; rezorpsiyon fazı, hazırlık fazı, kemik oluşumu fazı. Rezorpsiyon, kısmen farklılaşmış, tek çekirdekli preosteoklastların, çok çekirdekli osteoklastlara dönüşeceği kemik yüzeyine göçü ile başlar. Osteoklastik rezorpsiyonun tamamlanması sonrası tek çekirdekli hücrelerin kemik yüzeyinde ortaya çıkmasıyla hazırlık fazı başlar.

Bu hücreler yeni osteoblastların farklılaşım, göç ve kemik oluşumu sağlayabilecekleri bir yüzey oluştururlar. Kemik oluşum fazı, osteoblastların kemik üzerine yerleşmelerinden rezorbe edilen kemiğin tamamen yenilenmesine kadar devam eder. Sonrasında yüzey yayvan sıralı hücrelerle kaplanır ve yeni bir remodelasyon döngüsü başlayıncaya kadar devam edecek olan dinlenme periyodu başlar. Remodelasyon döngüsünün fazları değişik uzunluktadır. Rezorpsiyon fazı yaklaşık 2 hafta kadar sürer, hazırlık fazı ise 4 ya da 5 hafta kadar devam eder. Buna rağmen kemik oluşum fazı yeni yapısal birim oluşturuluncaya kadar yaklaşık, 4 ay sürebilir (101).

2.4.7. Kemik metabolizmasında etkili hormonlar

2.4.7. 1. Parathormon :

Paratiroid bezlerde üretilen ve burada sekretuar granüllerde salınmak için depolanan 84 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Serum iyonize kalsiyum düzeylerine duyarlı olan "Kalsiyum Duyarlı Reseptörler (CaSR)" aracılığıyla PTH salınımı düzenlenir. Kalsiyum duyarlı reseptörler, paratiroid hücrelerinden başka tirodin C hücrelerinde ve böbrekte henle'nin ince çıkan kısmında da yer alır.

Kalsiyum homeostazını düzenleyen, paratiroid bezlerden salgılanan bir hormon olan PTH, kemikten kalsiyum salınımını ve böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırmaktadır. PTH, insan paratiroid bezinde depo edilmez; sentezlenir ve salıverilir. PTH salıverilişi, plazma iyonize kalsiyum düzeyi ile ilişkili bir negatif feedback mekanizması ile kontrol edilmektedir. Plazmada iyonize kalsiyum düzeyi düşüncü PTH salıverilişi artar; plazmada iyonize kalsiyum düzeyi yükselince PTH salıverilişi azalır. Plazma fosfat düzeyinde değişiklik, PTH salıverilişi üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir. Yüksek konsantrasyonda 1,25 dihidroksikolekalsiferol, PTH sentez ve salıverilişini bastırabilir. Hipofiz ve hipotalamusun, PTH salıverilişi üzerine etkisi yoktur (102,103). Fizyolojik olarak hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir (99). PTH, cAMP aracılığı ile, kemik ve böbrekler üzerine direkt olarak, gastrointestinal sistem üzerine indirekt olarak etki gösterir.

PTH etkisiyle, plazmada kalsiyum artar fosfat azalır; idrarda ise kalsiyum azalır fosfat artar. Osteoblastlar üzerinde paratiroid hormon için reseptör vardır. PTH'un kemikteki hedef hücresinin osteoblast olmasına karşın en çok etkilenen hücreler osteoklastlardır. Ama etkisi indirek yollardır. Çünkü osteoklastlar üzerinde reseptörleri tespit edilmemiştir. Osteoklastlara etkisi doza bağlıdır. Yüksek konsantrasyonlarda kemik formasyonunu inhibe ettiği halde, düşük dozlarda kemik formasyonunu aktive eder (102,103). PTH'nin kemik üzerine direkt etkisi, öncül hücrelerin osteoblast ve osteoklastlara olgunlaşmasını sağlamak, osteolizisi artırmak ve kollajen sentezini inhibe etmektir.

PTH'nin kemik üzerine indirekt etkisi de söz konusudur; D vitamininin böbrekte aktifleşmesini sağlamak suretiyle kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır. PTH'un kemik üzerine etkisiyle kemikten kalsiyum açığa çıkışı yani kemik rezorpsiyonu hızlanır. PTH'un böbrekler üzerine direkt etkisi, distal tubuluslardan kalsiyum ve magnezyum geri emilimini, böbreklerden potasyum, fosfat ve bikarbonat atılımını, böbreklerde aktif vitamin D3 oluşumunu artırmaktır. PTH'un gastrointestinal kanal üzerine etkisi dolaylı yoldandır. PTH böbreklerde aktif D vitamini oluşumunu artırmaktadır, aktif D vitamini de intestinal mukoza hücreleri tarafından kalsiyum ve fosforun emilimini artırmaktadır. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (104, 105,106).

PTH aralıklı verildiğinde kemik oluşumunu uyarır, Sürekli verildiğinde ise kemik rezarpsiyonunu uyarır. Ortalama kan PTH düzeyi, 10-60 pg/ml' dir.

2.4.7. 2. Kalsitonin:

Kalsitonin asıl olarak tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salınır. Ayrıca timus, adrenal bez ve hipofizden de salgılanır. Farmakolojik dozlardaki kalsitonin osteoklastlardaki kıvrık kenarın kaybolmasını ve osteoklast hareketinin durmasını sağlar. Ayrıca osteoklast üzerindeki reseptörü yoluyla proteolitik enzimlerin salgılanmasını inhibe eder. Kemik yıkımını engelleyip, plazma kalsiyumunu düşürür. Bu etki doz bağımlıdır. Yetişkin iskeletinde fizyolojik rolü çok azdır (107, 109).

2.4.7. 3. Vitamin D:

Esas kaynağı ultraviyole ışınlarıdır. Çok az besin D vitamini içermektedir. D vitamini bitkisel kaynaklarda D2 (ergokalsiferol), hayvansal kaynaklarda D3 (kolekalsiferol) şeklinde bulunmaktadır.

Ciltte sentez edilen D vitamini de D3 şeklindedir ve bu formların biyolojik etkinlikleri benzerdir (110). Ultraviyole ışınları ile ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen ya da besinlerle oral yoldan alınan D vitamini dolaşımında D vitamini bağlayıcı proteine (karaciğerde sentezlenen bir α globulindir) bağlanarak karaciğere gelir. D vitamini karaciğerde sitokrom p450 benzeri bir enzim sistemiyle hidrosillenerek 25-hidroksi-D [25(OH)D=kalsifediol] meydana gelir. 25(OH) D vücutta D vitamininin deposudur. 25(OH) D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır . Aktif D vitamininin oluşması için gereken son basamak böbrekte meydana gelir. Bu basamakta 25(OH) D proksimal kıvrımlı tübülde bulunan sitokrom p450 benzeri karışık oksidaz fonksiyonu olan 1 α -hidrosilaz ile hidrosillenerek aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂ D₃ meydana gelir. Bu basamak sıkı şekilde kontrol altındadır. Parathormon bu enzimi uyarırken, kalsiyum ve 1,25(OH)₂ D₃ bu enzimi inhibe eder. D vitamininin inaktivasyonu birçok dokuda bulunan 24-hidroksilaz enzimiyle olur. İnaktive olan vitamin safrayla salgılanır ve tekrar emilerek enterohepatik dolaşıma girer (111).

D vitamininin iki temel fizyolojik görevi vardır;

- Birincisi; vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp, bunların kan düzeyini yükseltmek
- İkincisi; tutulan bu iki iyonun kandan, kemik matriksine geçmesini sağlayarak kemiklerin mineralizasyonu gerçekleştirmektir.

D vitamini eksikliği yapım ya da alım azlığına, aşırı D vitamini kaybına, azalmış 25-hidroksilasyona, azalmış 1 α -hidrosilasyona ya da hedef organ direncine bağlı olabilir (112).

2.4.7. 4. Büyüme hormonu (GH):

Büyüme hormonu, en iyi kartilaj büyümesi üzerindeki etkileri ile bilinir. Bu etki direk ve indirek olarak IGF-I'in hormon bağımlı üretimi ile gerçekleştirilir (101).

2.4.7. 5. Glukokortikoidler:

Kemik yapımı ve yıkımında bifazik etki gösterirler. İn vivo olarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve sekonder hiperparatiroidizme yol açarak indirek olarak kemik yıkımını artırır. Organ kültürlerinde düşük dozda glukokortikoidler osteoklastik aktiviteyi artırır, yüksek seviyelerde baskırlar. Glukokortikoidler uzun vadede invivo ve invitro olarak kemik yapımını inhibe ederler. Osteoblast replikasyon ve diferensiyasyonunu azaltırlar (108).

2.4.7. 6. Tiroid hormonları:

Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarının eksikliği kretenezmin çok iyi bilinen iskelet deformitelerine yol açar. İskelet maturitesinden önce tirotoksikoz longitudinal iskelet gelişimini artırır. Erişkinlerde tirotoksikoz, artmış kemik döngüsüne, hiperkalsirüriye, ALP'de artışa ve hiperkalsemiye yol açar. Bu da PTH sekresyonunu ve kalsitriol sentezini azaltır (109).

2.4.7. 7. İnsülin:

Normal iskelet gelişimi yeterli miktarlarda insülin bulunmasına bağlıdır. Kontrolsüz diyabetli annelerin fetusları tarafından üretilen fazla miktarda insülin iskelet dokusu ve diğer dokuların fazla büyümesine yol açar ve tedavi edilmeyen diabetes mellitus iskelet gelişimi ve mineralizasyonunu bozar (108).

2.4.7. 8. Seks steroidleri (östrojen, androjen ve progestinler)

Hem osteoblast hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin olması, östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu göstermektedir (113).

Puberte sırasında salgılanan seks hormonları kemik mineral dansitesini (KMD) ve doruk kemik kütlesini arttırmaktadır. Menopozla birlikte endojen östrojen üretiminin kaybı, osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik rezorpsiyonuda artışa neden olmaktadır. Sonuçta oluşan negatif kalsiyum dengesi diyetdeki kalsiyumun artması ile dengelenebilir. Diyetdeki kalsiyum artmazsa kemik rezorpsiyonunu arttıran sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Kemik üzerinde direkt anabolik etkiye sahip olan testosteron'un eksikliği de osteoporoz patogenezinde rol oynayabilmektedir (114).

2.4.8. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri

Kemik yıkımında bir yandan kalsiyum ve fosfor açığa çıkarken bir yandan da osteoklastlar kemik tip 1 kollajenini parçalarlar. Kollajenin parçalanması ile açığa çıkan peptid dizileri serum ve idrarda ölçülerek tüm iskelet sisteminin kemik yıkım hızı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Yeni kemik yapımı sırasında kollajen sentezi artmakta ve osteoblastik aktivite ile oluşan kemik matriks proteinleri açığa çıkmaktadır (115).

Osteoporoz tanısı kemik yoğunluğunun klinik olarak değerlendirilmesine, eşlik eden risk faktörlerine ve radyolojik ölçümlere dayanmaktadır. Tanının konmasından sonra hastaların seçimi ve tedaviye uyum ve cevabın değerlendirilmesi biyokimyasal göstergeler ile yapılmaktadır. Kemik yoğunluğu ölçümü ile kıyaslandığında, biyokimyasal parametreler kemik dönüşümünü daha hızlı yansıtmaktadırlar. Örneğin tedavinin etkisi biyokimyasal parametreler ile 4 haftada saptanmaya başlarken, kemik yoğunluğu ölçümü ile bu süre 6-12 aya kadar uzayabilmektedir (116).

Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçülmesi kemik döngü hızının belirlenmesinde ve tedaviye alınan yanıtın takibinde önemli rol oynar. Dinamik bir süreç olan kemik yeniden yapımı hakkında KMY yeterli bilgi vermez. Osteoporozla bağlı kırıklar açısından bakıldığında biyokimyasal belirteçler ve kemik kayıp hızının kırık riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin kullanım amaçları;

1. Osteoporotik kırık riskini değerlendirmek, hızlı kemik kaybını tanımak,
2. Diğer metabolik kemik hastalıklarının tanısını koymak,
3. Tedavi amacını seçmeye yardımcı olmak,
4. Tedavi etkinliğini KMY'den erken dönemde takip etmek (3 aylık sonuçlar anlamlı) olarak sayılabilir.

Bu belirteçlerin bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Avantajları arasında noninvaziv ve tekrarlanabilir olmaları, kemik döngüsünü yansıtmaları, patogeneze hakkında fikir sağlamaları, hızlı kemik kaybını tespit edebilmeleri ve tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirebilmeleri sayılabilir.

Dezavantajları ise değerlendirmeler arası farklılıklar, ölçüm hataları, standart eksikliği gibi teknik güçlükler gün içinde farklı sonuçlar, etkileyen faktörlerin varlığı ve metabolizmadaki bozukluk için yeterli duyarlılığın olmamasıdır. Ancak bu belirteçlerin osteoporoz tanısında dansitometrik ölçümün yerine kullanılamayacakları unutulmamalıdır.

Özellikle idrar NTX, serum osteokalsin ve serum PTH ölçümleri kalçada oluşan kemik kaybının farklılığının % 43 'ünü açıklayabilmektedir ve bu açıdan kemik kaybının belirleyicilerindendirler. Bugün kabul edilen görüşe göre kemik formasyonunun değerlendirilmesi için osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz, kemik rezorpsiyonu için deoksipiridonilin veya telopeptit (NTX veya çapraz bağları) tercih edilmelidir.

Kemik yapım ve yıkım belirteçleri Tablo 8 'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri (97)

Yapım Belirteçleri	Yıkım Belirteçleri
- Serum total alkale fosfataz (tALP)	- Serum tartarata rezistan asit fosfataz 5b (TRAP5b)
-Kemiğe spesifik alkale fosfataz (kALP)	- Serum tip 1 kollajen karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX=ICTP)
- Serum Osteokalsin (OC)	- Serum tip 1 kollajen amino-terminal çapraz bağlı telopeptid (NTX=ICNP)
- Serum Osteonektin	- İdrar Hidroksiprolin (HOP)
-Serum tip I prokollajen karboksi-terminal propeptid (PICP)	- İdrar Piridinolin (PD)
-Serum tip I prokollajen amino-terminal propeptid (PINP)	- İdrar Deoksipiridinolin (DPD)
	- İdrar Hidroksilizin glukozidleri
	-Serum Kemik Siyaloprotein (KSP, Osteopontin)
	- 24 saatlik idrar kalsiyumu

2.4.8.1. Kemik Yapım (formasyon) Belirteçleri

Kemik yapım göstergeleri, osteoblast gelişiminin değişik evrelerinde direkt veya indirekt olarak aktif osteoblastlardan üretilmektedir. Bu göstergeler osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu hakkında değişik durumların belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Tüm kemik yapım gösterge düzeyleri serum ve plazmada ölçülmekte ve biyolojik diurnal varyasyonlardan daha az (%8-12) etkilendiğinden yıkım testlerine göre üstünlük sağlamaktadırlar.

Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci yıkımdan sonra gerçekleştiğinden yapım göstergeleri ancak 12-16 hafta sonra artış göstermektedir. Tip I kollajen kemik dışı dokularda da bulunduğu için PINP ve PICP yalnızca kemiğe özgü değildir (116).

2.4.8.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP, osteoid formasyonu ve mineralizasyonunda önemli rolü olan bir enzimdir. Tüm serum ALP havuzu birkaç dimerik izoformdan oluşmakta ve bu izoformlar barsak, plasenta, kemik, karaciğer ve böbrekten köken almaktadır. Normal karaciğer fonksiyonu olan bir erişkinde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si ise kemik kökenlidir (115). Bu iki ana izoformu ayırt etmek için birçok yöntem (ısı denaturasyonu, presipitasyon, selektif inhibisyon, immunassay) geliştirilmiştir. Tüm bu yöntemler, kemik ALP'si ve karaciğer ALP'si arasında % 15-20 oranında çapraz reaksiyon geliştirebilir. Son zamanlarda geliştirilen immunoradyometrik ve enzim immunassay yöntemleri ile serumda kemik ALP ölçümü yaygınlaşmıştır. Klinik açıdan incelendiğinde, serum kemik ALP izoenziminin ELISA ile ölçümü daha yüksek özgüllüğe sahiptir ve osteoporoz için tanısal hassasiyeti arttırmıştır (116,117).

Kemiğe özgü ALP osteoblastların membranında lokalizedir. Kemiğe özgü ALP osteoblast fonksiyonunu, kemik yapımını ve mineralizasyonu gösterir, kemik oluşumunun değerlendirilmesinde önemli bir belirteçdir. Postmenopozal dönemde kemik döngüsündeki artışa bağlı olarak serum ALP normalin 2 katına kadar yükselebilir.

Kemik ALP izoformunun, diğer izoformlardan ayrı olarak ölçülebilmesi bu proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerinde farklılık sayesinde olur.

ALP seviyesi, artan yeni kemik yapımına bağlı olarak artan osteoblast salgısı nedeniyle yükselir. Kemiğe özgü ALP patolojik olarak paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, raşitizm, metastatik karsinomlarda, osteomalazi, renal osteodistrofide ve hepatobiliyer hastalıklarda da artar (117).

2.4.8.1.2. Osteokalsin (OC, kemik GLA proteini)

Kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden biridir ve osteoblastlar tarafından sentezlenir. Kemik dokuya ve dentin tabakasına spesifik proteindir. Büyük kısmı osteoid matrikste kalır. % 15-30'u dolaşımında serbest olarak bulunur . Osteoblastlar tarafından OC'nin sentezi, γ karboksile glutamik asit (Gla) kalıntısının oluşumu için vitamin K'yı ve üretimin uyarılması için vitamin D3'ü gerektirir. Yeni sentezlenen OC dolaşıma sekrete edilir ve geri kalanı kemik matriksinde tutulur. Serum OC'si yaşa bağlı olarak menopozdan sonra kemik dönüşümündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. OC ve ALP osteoblastların ürünleri olmasına rağmen konsantrasyonları her zaman birbirine paralel değildir. Bunun nedeni, her iki parametrenin osteoblastlarda değişik metabolizmalara sahip olmalarından kaynaklanmaktadır (118).

Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi yükselmektedir. Ancak dolaşımında çok hızlı yıkılır ve yaşla, diurnal ritimle serum düzeyleri değişir. Puberte, primer hiperparatiroidi, renal osteodistrofi ve kemik metastazlarında serum osteokalsin seviyesi artar. Osteokalsin, osteoporozun tanısından ziyade tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılır. Sabah yüksek, akşam düşük olmak üzere sirkadiyen bir ritim izler. Osteokalsin günümüzde kemik yapımının en önemli belirteci kabul edilmektedir (119).

Osteokalsin spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir, serum düzeyleri kemik yapımı ile koreledir. Osteokalsin yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapımı gösteren değerli bir biyokimyasal parametredir (116).

2.4.8.1.3. Prokollajen Tip 1 Propeptidler (PICP, PINP)

Tip I kollajenin öncül formudur. Tip I kollajen kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak % 90'ını oluşturur. Osteoblastlar tarafından tip 1 kollajen sentezi sırasında amino(-N) ve karboksi(-C) propeptidleri ekstrasellüler endopeptidazlar tarafından koparılmaktadır. Bu kollajene daha fazla dayanıklılık ve daha az çözünürlük özelliği sağlar.

Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler; prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP) ve aminoterminal propeptid (PINP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. PICP, kemik yapımının biyokimyasal belirleyicisi olarak kullanılmakla birlikte; deri, tendon ve dişler gibi diğer dokularda da değişen miktarlarda oluşması nedeni ile kemik yapımının spesifik belirleyicisi olarak kabul edilmemektedir (120). PINP'nin PICP'ye kıyasla sirkadiyen ritmden ve dolaşımdaki seviyelerinin gıda alımından etkilenmemesi, oda ısısında stabil olması gibi avantajları vardır (121).

PICP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi, kemik ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensinin değişimidir. Her iki propeptid de (PICP, PINP) spesifik poliklonal immunassay yöntemleri ile ölçülebilir. Serum PICP düzeyleri ile kemik oluşumu arasında orta derecede bir korelasyon mevcuttur. PINP'in trimer yapısının ölçümü ise osteoporozda kemik yapımının belirlenmesinde daha duyarlı bir göstergedir (116,118).

Son zamanlarda kemik formasyonunun takibinde PICP, kemik ALP ve total ALP ile osteokalsin ölçümleri önerilmektedir.

2.4.8.1.4. Osteonektin

Kollajen olmayan kemik proteinlerinden osteonektin, osteoblastlar tarafından salgılanan kemik proteindir ve kemik yapım belirteçlerindedir. Ancak bu belirteç trombosit yapısında da bulunduğundan serum seviyeleri etkilenebilmektedir (120).

2.4.8.2. Kemik Yıkım (rezorbsiyon) Belirteçleri

Osteoklastik aktivite kollajen yıkım ürünlerinin ölçümü ile belirlenir. Kemik yıkımının biyokimyasal göstergelerinin ölçümü osteoporoz ve metabolik kemik hastalığı olan kişilerin değerlendirilmesinde yararlıdır.

Bunlar osteoporoz hastalarının tanısında kemik dansitometri ölçümünün yerini alamazlar ancak kemik yıkım göstergeleri tedaviye yanıtı belirlemede kemik dansitometrisine göre daha erken etkilenmektedir. Yüksek riskli hastalarda veya çoklu kırığı olan olgularda tedavi başlangıcından sonra yıkım göstergeleri ile izlem, tedavi protokolünün takibi açısından değerlidir. Kemik yıkımını belirleyen testlerin düzeylerinde tedaviden 3-4 hafta sonra % 40-50 oranında düşüş gözlenmekte, kemik dansitometrik ölçümler ise tedavi başarısı hakkında ancak 1 yıl sonra bilgi verebilmektedir. Kemik yıkım göstergelerinin birçoğu kemik kollajen yıkım ürünleridir ancak kemik siyaloproteini ve osteoklast kökenli enzim olan tartarat dirençli asid fosfataz gibi kollajen dışı bazı proteinler de keşfedilmiştir (122).

2.4.8.2. 1. Açlık Üriner Kalsiyum

Kemik mineral kaybını değerlendirmek amacıyla, 24 saatlik idrar toplanarak ya da sabah ilk idrar yapıldıktan sonraki idrar örneğinde kalsiyum / kreatinin oranı ile ölçülür. Senil osteoporozlu hastalarda kalsiyum emiliminin bozulmuş olması nedeniyle hafif bir hipokalsiüri bulunabilir.

2.4.8.2. 2. Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP)

Asit fosfataz kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. TRAP aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir. Plazma TRAP düzeyi osteoklastik aktiviteyi yansıtır. Ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir. Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkilendiğinden yoğun dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Tartrat dirençli asid fosfataz TRAP- 5a ve 5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. Sadece TRAP- 5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. Günümüzde TRAP-5b ölçümü için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir ve osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir gösterge olduğu düşünülmektedir (123). Ancak diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar hassas değildir (121).

Osteoporozlu hastalarda serum kalsiyum ve inorganik fosfor konsantrasyonları genellikle normaldir. Postmenopozal dönemde hafif hiperfosfatemi olabilir.

Komplikasyonsuz hastalarda alkalen fosfataz normaldir. Ancak kırık sonrası artar. Postmenopozal osteoporotik kadınlarda paratiroid hormon fonksiyonunda ve 1,25-dihidroksi D vitaminin plazma seviyesinde azalma, üriner kalsiyumda artma olur. Senil osteoporozlularda ise parathormonda artma, D vitamininin böbrekte dönüşümünde azalma görülebilir. Yüksek döngülü osteoporotik hastalarda serumdaki osteokalsin ve alkalen fosfatazda seviyesinde, idrarda ise kalsiyum ve hidroksiprolin seviyesinde artma görülür (118).

2.4.8.2. 3. Tip I Kollajen Telopeptidleri (NTX, CTX)

Tip 1 kollajenin yıkımı sırasında çapraz bağların %40'ı piridinum çapraz bağları olarak salınır. Geriye kalan %60'ı, peptide bağlı çapraz bağlar halindedir. Tip 1 kollajen molekülünün amino terminal ve karboksi terminal peptid bölgelerinde iki adet çapraz bağ sentez bölgesi vardır. NTX ve CTX kemik yıkımını gösteren en hassas testler olarak kabul edilir. Antirezorptif tedavi gören hastalarda idrar telopeptid seviyelerinde belirgin azalma gösterilmiştir.

Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kemik tip 1 kollajeninin stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır (124).

Çapraz bağlar tip 1 kollajenin aminoterminal ucu ile diğer moleküldeki piridinolini birbirine bağlamaktadır. Kemik yıkımı sırasında kollajene çapraz bağlarla bağlı telopeptidler olarak isimlendirilen amino- ve karboksi-terminal fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmaktadır (125). 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 olarak sıralanabilir.

NTx osteoporoz için tanısal bir test olarak değil, tedavi öncesi bazal değeri alınmakta ve sonra tedavi takibi ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İdrar veya serumda NTx ve CTx immünassay yöntemi ile ölçülürler.

Yapılan çalışmalarda, bifosfonat 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 (118,126).

Hem NTx hem de CTx, serum ya da idrarda çalışmak, örnek toplanması, diyet, örneklerin saklanma koşulları gibi birçok nedenden etkilenebilmektedir. İdrar NTx ve CTx seviyeleri oda ısısında 3 gün değişmemektedir. -20 °C'de ise 6-12 ay saklanabilmektedir. Serum NTx ve CTx seviyeleri gün içinde değişim gösterirler. Sabah erken saatlerde en yüksek, öğleden sonra ve akşamları en düşük olacak şekilde gün içinde değişik seviyelerde bulunurlar. En fazla günlük değişim gösteren parametre ise CTx'dir. Bu gün içi değişimin nedeni tam olarak bilinmiyor olsa da, salınımı gün içinde değişim gösteren PTH, GH veya kortizol gibi hormonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (127).

a. Karboksi Terminal Çapraz Bağlı Telopektid (CTX)

Tip 1 kollagenin CTX fragmanı, kollagenin C-terminal telopeptid bölgesindeki $\alpha 1$ zinciri ile diğer kollagen molekülünün $\alpha 1$ veya $\alpha 2$ zinciri arasındadır.

Kemik matriksin beta izomerizasyonu ile C terminal telopeptidlerde bulunan beta-aspartik asit kemiğin yaşlanması ile alfa - aspartik aside dönüşür. Kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkan bu fragman, diğer dokulardaki tip 1 kollagende bulunmadığı için kemik dokuya spesifiktir. Serum CTX konsantrasyonu, piridinolin ve deoksipiridinolin gibi sirkadyen değişim gösterir.

Son zamanlarda kemik rezorpsiyon belirteci olarak serum CTX önerilmektedir. Serum CTX son derece özgül ve hassas bir kemik yıkımı belirtecidir. Hem parathormon hem de kemik formasyon belirteci osteokalsin ile iyi bir korelasyon gösterir. Kemik metastazı, kronik renal yetersizliği ve hiperparatiroidizm gibi yüksek kemik turnoverini gösteren hastalıklarda serum CTX değerleri artmıştır (128).

b. Amino Terminal Çapraz Bağlı Telopektid (NTX)

N-Telopektid Cross links, kemiğin organik matriksinin % 90'ını oluşturan Tip I kollajene spesifik yapılardır. Olgun kemik kollajeninin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılırlar. Deri gibi diğer Tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı osteoklastlar tarafından olmadığı için bu yıkım idrar NTx düzeyini etkilemez.

NTX, kemik dokusuna spesifik bir parametre olup, kemik yıkımının stabil bir son ürünü olarak idrarda bulunur. Bu nedenle klinikte NTX kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge olarak kullanılmaktadır.

NTX postmenopozal dönemde hormonal antirezorptif tedaviye cevabın izlenmesinde faydalı bir parametredir. Hormon replasman tedavisinde idrar NTX değerleri iki hafta içerisinde azalma gösterir. Üç ay sonra bir platoya ulaşır. İdrar NTX düzeylerindeki bu hızlı düşüş vertebral kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir artışla paralellik gösterir. İdrar NTX'i bifosfonat tedavisinin antirezorptif etkisinin gösterilmesinde değerli bir parametredir. Kemik rezorpsiyonu gece en yüksek düzeyde olduğundan, NTX değerleri sabah erken saatlerde en yüksek düzeylerde bulunur. Bu nedenle NTX sabah alınan ikinci idrarda ölçülür.

Erken postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi gören kadınlarda bir yıl sonra vertebral kemik mineral yoğunluğunda oluşacak değişikliklerin izlenmesi açısından bazal idrar N-telopektid düzeyleri en değerli biyokimyasal parametrelerden biridir. Ölçülen NTX düzeyleri tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılır. Sonucun premenopozal normal düzeylerde çıkması osteoporoz tedavi gerekliliğini ekarte ettirmez. Sağlıklı premenopozal kadınların bazal idrar NTX düzeylerinin bilinmesi, ileriki dönemde, örneğin menopoza girerken ölçülen NTX değerleriyle karşılaştırma açısından fayda sağlar. Henüz normal sınırlar içerisinde bulunsa da önceki saptanan düzeylere göre bir artış söz konusu olduğunda tedaviye başlanılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda vertebral kemik mineral dansite kaybının relatif riskinin belirlenmesinde NTX güvenilir bir parametredir (129).

2.4.8.2.4. Üriner Piridinolin(Prd) ve Deokspiridinolin(Dpd) Düzeyi

Pyd ve Dpd, lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünler olup temel görevleri ekstrasellüler matriks dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün stabilizasyonunu sağlamaktır. Piriminolinler hidroksilizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan, deokspiridinolinler lizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır. Kemik bu çapraz bağların temel kaynağıdır. Fakat %10'undan azı aorta, diş, tendon ve diğer bağ dokularından da açığa çıkmaktadır (125). Piridinolin ve deokspiridinolin, fibriler kollajenin ekstrasellüler maturasyonu sırasında sentezlenmekte ve olgun kollajenin yıkımı sırasında salınmaktadırlar. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve ekstrasellüler matriks ile birleştiğinden kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar. Dolayısıyla sadece matür kollajen yıkımını yansıtırlar, yeni sentezlenen kollajen yıkımını göstermezler (130).

İdrar ile atılımları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diyet ile alınan kalsiyum ve kollajenden etkilenmemektedir. Her iki belirteç, idrarda kalsiyum ve hidroksiprolin atılımı ile karşılaştırıldığında, kemik rezorbsiyonunun daha hassas göstergesidir. PYD kırıkta, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunurken DPD sadece kemik ve dentinde bulunur.

Deokspiridinolinin kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir. Kemikten üç Pyd molekülüne karşılık bir Dpd salınmaktadır. Dpd kemik için oldukça özgün olup kemik döngüsü ile oldukça iyi korelasyon göstermektedir (124). Pyd eklem kırıkta ve ligamentler ve tendonlar gibi yumuşak dokularda da bulunmaktadır. Besinlerle alınan Pyridinium çapraz bağları emilime uğramamakta veya metabolize edilmemektedir. PYD ve DPD, ters-faz iyon-eşli HPLC yöntemi ile ölçülmektedir. İdrarda PYD ve DPD'nin %40'ı serbest formda %60'ı ise peptide bağlı formda bulunur ve serbest formları doğrudan immünassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir (118,131).

Kemik yıkımı paterni ile pyd ve dpd idrar düzeyleri benzer sirkadyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeydedir. Bu nedenle sabah ilk, ikinci idrarında veya 24 saatlik idrarda ölçümü önerilmektedir. İdrar sonuçları kreatinine oranlı olarak verilmelidir. 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 örnekleri sabah saat 10:00'dan önce alınmasına dikkat edilmelidir (125). Pyd ve Dpd'nin menapoz sonrası atılımı artmakta ve bu durum hormon replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Ayrıca primer hiperparatiroidi de 3 kat, hipertiroidizmde 5 kat ve paget hastalığında ise 12 kat arttığı yayımlanmıştır. Kollajen çapraz bağları ile kemik yıkımı ve kemik histomorfometrisi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (118). Klinik uygulamada kemik kaybı riskine sahip kişilerin belirlenmesi, metabolik kemik kaybı hastalıklarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadırlar (124).

2.4.8.2.5. Üriner Hidroksiprolin (Hyp)

Hidroksiprolin kollajenin aminoasit içeriğinin % 14'ünü oluşturur. Kollajen prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Prolin post-translasyonel hidroksilasyon ile hidroksiproline dönüştürülür. Kollajen yıkımı sırasında dolaşıma geçer. Dolaşımdaki hidroksiprolinin %90'ı karaciğerden metabolize olur. %10'u ise idrarla atılır.

Böylelikle idrar hidroksiprolini 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, kemik dışındaki dokulardan veya diyetten de etkilenir. Günümüzde, kollajen düngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrar hidroksiprolini kolorimetrik yöntemle ölçülebilmektedir (116,126).

İdrardaki hidroksiprolinin % 50'si kemik kollajen kaynaklıdır. Toplam vücut kollajenin %50'si kemikte bulunur. Hidroksiprolin kemik yıkımının en erken belirteçidir. Üriner hidroksiprolin düzeyi kemik rezorpsiyonuyla güçlü bir korelasyon gösterir. Üriner hidroksiprolin düzeyi kemik rezorpsiyonunun arttığı adölesan dönem, paget hastalığı, hiperparatroidi ve hipertroidide artar.

Kemik rezorpsiyonunu azaltan kalsitonin, bifosfonatlar ve östrojen tedavisinde ise idrar düzeyleri azalır. İdrar hidroksiprolin değerleri diyetten etkilenmektedir. Bu nedenle sonuçlar çok güvenilir değildir (132).

İdrar HOP, kullanılan en eski kemik yıkım belirteçlerindedir. Yeni kemik yıkım belirteçlerine göre daha az spesifik olması nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır (133). Duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür. Testin maliyetinin yüksek olması ve testten üç gün önce özel jelatinsiz diyet gerekmesi dezavantajdır (134).

2.4.8.2.6. Üriner Hidroksilizin

Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınır ve idrarla tamamı atılır. Hidroksilizin, diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını hidroksiproline göre daha doğru olarak göstermektedir. Hidroksilizin glikozidleri, kemik kollajenin iç kısımlarını oluşturur ve iki formda bulunur: deri kollajeni içinde bulunan Glikozil-galaktozil-hidroksilizin (Glc-Gal-Hyl) ve kemik kollajeninde bulunan galaktozil-hidroksilizin (Gal-Hyl). Gal-Hyl, Glc-Gal-Hyl'in yaklaşık iki katıdır ve kemik kollajen yıkım göstergesidir. Bu iki komponent kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve HPLC yöntemi ile idrarda ölçülebilir.

Bu iki glikozidin oranı dokuya spesifiktir ancak bunların kemik yıkımında gösterge olarak kullanılmasındaki dezavantajlar, HPLC yönteminin pahalı olması yanısıra uygun immunassay yönteminin bulunmamasıdır (135,136). Normal kadınlardan kemik yıkımı hafif olan osteoporotik hastaları ayırmada oldukça etkilidir. Pahalı olması nedeniyle rutinde kullanılmaz.

2.4.8.2.7. Kemik Siyaloproteini (BSP, osteopontin)

Kemik nonkollajen matriksinin % 5-10'unu oluşturur. Aktif osteoblast ve odontoblastların temel sentetik ürünleridir. BSP, mineralize dokulara spesifik kollajen olmayan bir proteindir. Hidroksiapatit kristallerinin yapılanmasında ve kemik mineralizasyonunun başlangıcında görevlidir (137). Serumda BSP ölçümleri için çeşitli immünassay yöntemleri geliştirilmiştir. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir ancak günümüzde osteoporozla ilişkisini tam olarak açıklayabilecek bilgi yoktur (123,118).

2.4.8.2.8. Osteoprotegerin (OPG)

Osteoklastogenezis inhibe edici faktör de denir. Sitokin ailesinin yeni bir üyesidir. 380 aa.'den meydana gelen bir glikoproteindir. OPG, osteoklast diferansiyasyon faktörüne bağlanmak için NF- κ B reseptör aktivatörü (RANK) ile yarışır. Böylece osteoklast olgunlaşmasını in vivo ve in vitro olarak inhibe eder. Yapılan çalışmalarda serum OPG düzeylerindeki değişimlerin yüzdesi, idrar DPD düzeyleri ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon, dolaşımdaki OPG düzeylerindeki değişikliğin, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak kadınlarda serum OPG'si hakkında ayrıntılı bilgiye henüz ulaşamamıştır (138).

2.4.6.2.9. Prolidaz

Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa-Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz, C-terminalinde amino asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır.

Kollajen yapısındaki amino asitlerin yaklaşık % 25'ini prolin ve hidroksprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Prolidaz, hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır. Enzim için substrat kaynağı kollajen olup imminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır (139).

2.5. Osteoporoz

2.5.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz ilk olarak 1829'da Jean Georges Lobstein tarafından 'porous bone' (gözeli kemik) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de 'too little bone in bone' (kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmıştır (140). Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. National Institute of Health (NIH) ise OP'yi, bireyi artmış kırık riskine yatkın kılan, azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamıştır (141).

1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda yapılan konsensusta, WHO'ya göre ve son yıllarda yapılan konsensüslerle göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (**Tablo 9**) (142).

Normal: Genç erişkinlere göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) veya kemik mineral içeriğinin (Bone Mineral Content) 1 standart sapmanın (SD) altında olması,

Osteopeni (düşük kemik kütlesi): KMY'nun genç erişkinlere göre -1 SD ile -2.5 SD arasında olması,

Osteoporoz: KMY'nun genç erişkinlere göre -2.5 SD'nin altında olması,

Yerleşmiş Osteoporoz: KMY'nun genç erişkinine göre -2.5 SD'nın altında olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması şeklinde tanımlanmaktadır.

İskelet sağlığını korumada temel hedef kırık oluşmadan primer önlemenin gerçekleşmesidir. Bu yüzden "osteopeni" tanısının konulması giderek önem kazanmaktadır. Osteopenik postmenopozal kadınlarda iskelet kütlesinin korunmasına yönelik önlemler hedeflenmektedir (91,143).

Tablo 8. WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri (142)

Tanı	
Normal	T skoru > -1
Osteopeni	T skoru < -1 veya > -2,5
Osteoporoz	T skoru < -2,5
Yerleşmiş Osteoporoz	T skoru < 2,5 ve bir veya birden fazla frajilite kırığı varlığı

2.5.2. Osteoporozun epidemiyolojisi

Osteoporoz tüm dünyada en önemli toplumsal sağlık sorunlarının başında gelmektedir (90,147). Özellikle yaşlılarda mortalite ve morbititeyi etkilemesi ile yaşlıların önemli sağlık sorunlarından birini teşkil etmektedir. Osteoporozun bizi ilgilendiren en önemli özelliği Düşük Kemik Mineral Yoğunluğunun (DKMY) kırıklar için önemli bir risk faktörü olarak kabul ediliyor olmasıdır.

Kemik kütlesi doğumdan sonra hem erkekte hem kadında artarak en yüksek seviyesine ulaşır. 40 yaşından sonra her iki cinsiyette de azalmaya başlar. Kadınlarda postmenopozal dönemde kemik kaybı hızlanır. 80 yaşında erkekler Doruk Kemik Kütlesinin (DKK) % 25'ini kadınlar ise % 40'ını kaybederler .Her yıl 1,5 milyondan fazla birey osteoporoz problemi ile karşılaşmaktadır. Bunun yanında osteoporoz her yıl 700.000'den fazla vertebral kırıklara ve 300.000'den fazla kalça kırıklarına neden olmaktadır.

Kalça kırıklarının 15 yıl içerisinde iki katına, 2041 yılında ise 4 katına ulaşacağı düşünülmektedir.

Osteoporozu olan hastalarda hiç semptom görülememesi, ancak kırık oluşuktan sonra farkında olunması “Sessiz Hastalık” teriminin kullanılmasına neden olmuştur. Osteoporozlu kişilerde basit bir düşme gibi minör yaralanmalardan sonra bile kırık olabilir (145). Osteoporoz batı dünyasındaki en yaygın metabolik kemik hastalığıdır. Amerika'da 10 milyondan fazla bireyde osteoporoz ve 34 milyon bireyde osteopeni bulunmaktadır. Bu sayının % 80'ini kadınlar oluşturmaktadır (146). İspanya'da yaklaşık 2 milyon kadında osteoporoz bulunmaktadır. Bu durum 50 yaş ve üzerindeki kadınların %50 oranında osteoporoz problemiyle karşılaştığını göstermektedir (143,144).

Türkiye'de kesin kayıtlar bulunmamakla birlikte 8 milyon civarında osteoporoz hastasının bulunduğu, her 3 kadından ve her 5 erkekten 1'inin osteoporoz problemine sahip olduğu bildirilmektedir.

Kalça kırıkları osteoporotik kırıklar arasında en fazla ölüme ve fonksiyonel kısıtlamaya neden olan kırıktır. Kalça kırığını takiben bir yıl içinde olguların %20-25'i yaşamını yitirirken, %25'i uzun dönem bakıma gereksinim duymaktadır, %50 olgunun ise kırık öncesi yaşamlarına tam olarak dönemediği belirtilmektedir (144).

2.5.3. Osteoporozun sınıflandırılması

Osteoporozun farklı şekillerde sınıflamasını yapmak mümkündür (**Tablo 9**).

Tablo 9. Osteoporoz sınıflaması (140)

Yaşa Göre - Juvenil - Yetişkin - Senil	Etiyolojiye Göre - Birincil (Primer) - İkincil (Sekonder)
Lokalizasyona göre - Genel - Lokal	Histolojik Görünüme Göre - Hızlı kemik döngülü - Yavaş döngülü
	Tutulan Kemik Dokuya Göre - Trabeküler - Kortikal

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma, etiyolojik faktörlere göre yapılan sınıflandırmadır (**Tablo 10**).

Tablo 10. Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama (148)

I. Primer Osteoporoz	
1. Tip 1 (postmenopozal)	
2. Tip 2 (senil)	
3. İdiyopatik (juvenil tip, adult tip)	
II. Sekonder Osteoporoz	
1.Endokrin Nedenler	4. Diyetle ilgili
- Hipogonadizm	-Diyette kalsiyum azlığı
- Hipertiroidi	- Artmış protein tüketimi
- Cushing hastalığı	5. Malign hastalıklar
- Hiperparatiroidi	- Multipl miyelom
- Diabetes Mellitus	- Lenfoma
2.Gastrointestinal nedenler	- Yaygın karsinom
- Subtotal gastrektomi	- Sistemik mastositozis
- Kronik obstrüktif sarılık	- Lösemi
- Malabsorbsiyon	6. İlaç kullanımı
- Ağır malnütrisyon	- Heparin
3. Bağ dokusu hastalıkları	- Antikonvülzanlar
- Romatoid artrit	- Glukokortikoidler
- Osteogenezis imperfekta	- Metotreksat
- Marfan /Ehler Danlos sendromu	7. İmmobilizasyon
- Homosistinüri	8. Diğer (Sigara, KOAH, Alkolizm, Skorbüt)

Riggs ve Melton primer osteoporoz sınıflamasını modifiye etmiştir (**Tablo 11**).

Tablo 11. Riggs ve Melton sınıflaması (140)

1. Tip I OP (Postmenopozal Osteoporoz)

- 75 yaşın altında oluşur.
- El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir.

2. Tip 2 OP (Senil Osteoporoz)

- 75 yaş üzerinde görülür.
- Kalça kırıkları ile karakterizedir.

2.5.3. 1. Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz, PMO)

Osteoporozun en sık görülen tipidir ve 51–75 yaş arası kadınlarda over fonksiyonlarının azalması sonrasında ortaya çıkar. Tüm kadınların yaklaşık %30’unda menopoz sonrasında OP görülür (91). Östrojen eksikliği, IL-1 ve TNF üretiminin artışına yol açar. IL-1 ve TNF tarafından stimüle edilen stromal hücreler ve preosteoblastlar çok sayıda faktör salgırlar. Bunlar arasında IL-6, M-CSF, TGF- β ve nükleer faktör kappa β ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) vardır. Bu faktörlerin tümü osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu veya osteoklastogenezisi stimüle edebilir. Osteoklastogenezis, reseptörü RANK’a bağlı RANKL tarafından desteklenir. Östrojen eksikliği RANKL için tuzak reseptörü olan osteoprotegerin (OPG) düzeylerini azaltır. OPG’nin düşük düzeyleri daha fazla RANKL-RANK bağlantısına neden olur. Osteoklast apoptozisi M-CSF, IL-1, TNF, IL-6 ve RANKL tarafından inhibe edilir, bu da osteoklastların yaşam sürelerinin uzamasına yol açar. Östrojen eksikliği aynı zamanda osteoblastogenezisin artmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısılmasına yol açabilir. Bunun sonucunda PMO’nun kemik üzerine net etkisi kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır (97).

Menopoz döneminde kemik kaybı ile bağlantılı faktörlerden bir diğeri diyetle alınan kalsiyumdur. PMO'da östrojen eksikliği ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarını artırır, paratiroid hormon ve kalsitriole (vitamin D'nin en önemli aktif metaboliti) etki ederek renal kalsiyum absorpsiyonunu baskılar. Aynı zamanda bağırsaklarda düşük kalsiyum absorpsiyonu ve yüksek renal kalsiyum atılımı gerçekleşir. Diyetle kalsiyum alımının azlığı kemik kaybının ilerlemesine yol açar. Vitamin D eksikliği ve vitamin D'yi aktive eden güneş ışığına az maruziyet de PMO'da önemli rol oynar. Sonuç olarak PMO'da özellikle vertebralardaki trabeküler kemikte ve kalça kemiklerinde rezorpsiyon artar ve bu bölgelerde kırık riskini artırır (149).

2.5.3.2. Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)

Senil OP, kemiğin osteoblastik aktivitesindeki yetersizlik ile kemik yapımında ve KMY'de azalma sonucu gelişmektedir. Yaşa bağlı olarak kalsiyumun diyetle alımında ve absorpsiyonunda azalma kemik kaybına katkıda bulunur. Yaşlanma ile birlikte D vitamini alımı ve sentezi de azalır. Yaşlılarda D vitamini ve kan kalsiyum düzeylerinin azalmasına bağlı olarak gelişen ikincil hiperparatiroidizm de kemik döngüsünün artmasına ve kemik kaybına neden olur (150).

Tablo 12. Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması (149)

	Tip 1 Osteoporoz	Tip 2 Osteoporoz
Yaş	51-75	75 yaş ↑
Kadın / Erkek	6 / 1	2 / 1
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal+ trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia
Etyopatogenezi	Östrojen↓	Yaşlanma, ikincil hiperparatiroidi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Hızlı değil
PTH fonksiyon	Azalmış	Artmış
Kalsiyum emilimi	Azalmış	Azalmış
25(OH)D→1,25(OH)2D metabolizması	İkincil Azalmış	Birincil azalmış

2.5.4.Osteoporozun Patofizyolojisi

İskeletteki kırılabilirliğe; büyüme sırasında optimal kütle ve gücün kazanılmasında yetersizlik, kemik kütlelerinde azalma ve iskeletin mikromimari yapısında bozulmaya yol açan aşırı kemik rezorpsiyonu, artmış rezorpsiyona yetersiz yapım cevabı neden olabilmektedir. Ayrıca düşme sıklığı ve yönü de fragilite kırıklarının oluşumunu etkilemektedir (151). Erişkin bir kişide kemik kütlelerini, intrauterin yaşam, çocukluk ve adölesan dönemlerde kazandığı doruk kemik kütleleri ve daha sonraki kemik kayıp hızını belirlemektedir (97). İkiz çalışmalarında doruk kemik kütlelerinin %50'den fazlasının genetik olarak belirlendiği bulunmuştur. Çeşitli çevresel (büyüme sırasında yeterli kalsiyum alımı gibi) ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler (egzersiz gibi) bu etkiyi değiştirebilmektedir (152). İskelet boyutlarının ve geometrisinin belirlenmesinde, kemik döngüsünün düzenlenmesinde genetik faktörler rol oynamaktadır (153).

Kırık riski kemik mineral dansitesi dışındaki faktörlere de bağlıdır. İskelet dışı faktörlerden en önemlisi düşmeye yatkınlıktır. İskelete ait faktörler, kemiğin materyal ve geometrik özellikleridir. Düşük kemik mineral dansitesi (BMD) önemli bir risk faktörü olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda BMD ile ilişkili olmayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (düşük vücut ağırlığı, kırık hikayesi, sigara içme, aşırı alkol kullanımı, glukokortikoid kullanımı gibi) (151). Yüksek kemik döngüsü oranı, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kırık riskini arttırmaktadır (153).

Doruk kemik kütleleri 32-36 yaşlarına kadar kazanılmaktadır. Erkekler kızlara göre 2 yıl daha geç doruk kemik kütlelerine ulaşmaktadırlar. Puberte sırasında artan östrojen ve testosteron seviyeleri kemik kütlelerinin artışına katkıda bulunmaktadır. Östrojen reseptör mutasyonu veya aromataz eksikliği olan erkeklerde, kemik kütlelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Anoreksia nervosa veya kemoterapinin yol açtığı overian disfonksiyonda olduğu gibi kazanılmış östrojen eksikliği, düşük doruk kemik kütleleri ve osteoporoz riskinde artış ile sonuçlanmaktadır (154).

Longitudinal büyüme durduktan sonra kemik remodelingi endosteal yüzeylerde devam etmektedir. Üçüncü dekattan itibaren kadın ve erkeklerde kemik multiselüler ünitelerindeki (BMU) denge negatifleşmektedir. Negatif denge fokal rezorpsiyon artışından çok yapımda azalmadan kaynaklanmaktadır (155). Genç erişkinlerde remodeling oranı düşük olduğu için kemik kaybı yavaştır. Kadınlarda menopozla birlikte kemik kaybı hızlanmaktadır. Çünkü östrojen çekilmesi, remodeling yoğunluğunda (aktivasyon frekansında) artışa yol açmaktadır. BMU dengesi daha da negatif hale gelmektedir. Östrojen eksikliği, osteoklast yaşam süresini uzatarak BMU'dan daha fazla kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (156). Sayıları artan rezorpsiyon kavitelerinde, normalde formasyonun geç başlaması ve yavaş devam etmesi sonucu BMU dengesi negatifleşmektedir (155). Yüksek remodeling oranı, eski, daha yoğun mineralize kemiğin, yeni ve daha az mineralize kemikle değiştirilmesi sonucu kemiğin mineral içeriğini azaltmaktadır (156). Östrojen eksikliği, IL-6 seviyelerinde artışa neden olarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini attırmaktadır (106).

Yaşlı erkeklerdeki osteoporoz, androjen seviyelerinde düşüklükten daha çok düşük östrojen seviyeleri ile ilişkilidir (151). Hayatın ilerleyen dönemlerinde endokortikal, intrakortikal ve trabeküler yüzeylerde kemik rezorpsiyonu, periosteal kılıf içindeki kemik miktarını azaltmaktadır. Trabeküller incelmekte ve kaybolmakta, korteks incelmekte ve poröz hale gelmektedir. Aynı zamanda meydana gelen periosteal kemik yapımı, kemiğin iç yüzeylerindeki kaybı kısmen dengelemektedir (155). İntrakortikal porozitede artış nedeniyle kortikal yüzey artmıştır ve kemik kaybı başlıca kortikal kemikten olmaktadır. Yaşlanmayla birlikte kemik remodelingi için toplam yüzey azalmamakta ama trabeküler bölümden kortikal bölüme doğru yer değiştirmektedir (155,157). Trabeküler ağın her bir plağındaki kemik rezorpsiyonu, trabeküler incelmeye ve perforasyona neden olmaktadır. Trabeküllerin azalması sonucu trabeküllere binen yük göreceli olarak daha büyük hale gelmektedir. Vertikal trabeküller üzerinde birim alana düşen yükün artması bükülmeye yatkınlık sağlarken horizontal trabeküller üzerindeki makaslayıcı kuvvetler kırıklara yol açmaktadır.

Yaşlanma sırasında net kemik kaybı, endosteal yüzeyden (endokortikal, trabeküler ve intrakortikal) kaybedilen kemik miktarı ve periosteal kemik yapımı ile belirlenmektedir. Erkeklerde periosteal kemik yapımı daha fazladır. Bu nedenle erkeklerde kortikal kemik kaybı daha az olmaktadır. Yaşlı kadın ve erkeklerde gelişen sekonder hiperparatiroidi, kemik remodelingini daha da arttırmaktadır. Erkeklerde kemik remodelinginde, kadınlarda menapozda olduğu gibi bir hızlanma görülmemektedir. BMU'da rezorbe edilen kemik hacminde artıştan çok yapılan kemik hacminde azalma ile kemik kaybı gelişmektedir. Trabeküler kemik kaybı, trabeküllerde incelme ile ilerlemekte ve böylelikle trabeküler bütünlük daha iyi korunmaktadır (156). Kırık, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Çünkü kadınlarda doruk kemik kütlesi daha küçüktür ve trabeküler kemik kaybı daha fazla yapısal hasar oluşturmaktadır. Ayrıca periosteal kemik yapımı daha azdır (155).

2.5.5. Osteoporoz risk faktörleri

Osteoporoz günümüzde büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmakta ve gün geçtikçe önemi artmaktadır. Osteoporozdan korunmak için risk faktörlerinin iyi bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Osteoporoz risk faktörleri; yapısal ve genetik faktörler, yaşam biçimi ve beslenme, tıbbi koşullar ve çevresel faktörler olarak sıralanabilir (91, 158, 159).

Osteoporoz risk faktörleri **Tablo 13'** de gösterilmiştir.

Tablo 13. Osteoporoz Risk Faktörleri

1. Yapısal ve Genetik Faktörler	3. Tıbbi Koşullar
<p>a. Yaşlanma</p> <p>b. Düşük kemik kütlesi</p> <p>c. Kadın olmak</p> <p>d. Beyaz ten</p> <p>e. Erken menopoz</p> <p>f. Zayıf vücut yapısı</p> <p>g. Önceki yıllarda oluşmuş veya 50 yaşından sonra ortaya çıkan herhangi bir kırık</p> <p>h. Genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)</p>	<p>a. İlaçlar (steroid, tiroid hormonu, heparin, diüretik kullanımı)</p> <p>b. Cerrahi menopoz</p> <p>c. Malabsorbsiyona neden olacak gastrointestinal sorunlar</p> <p>d. Kronik böbrek yetmezliği</p> <p>e. Hiperparatiroidizm</p>
2. Yaşam Biçimi ve Beslenme	4. Çevresel Faktörler
<p>a. İnaktif ve sedanter yaşam</p> <p>b. Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet</p> <p>c. Aşırı kahve tüketimi</p> <p>d. Alkol kullanımı</p> <p>e. Sigara tüketimi</p> <p>f. Aşırı tuz, protein alımı</p>	<p>a. Kaygan ve ıslak zeminler</p> <p>b. Kötü hava koşulları</p> <p>c. Yetersiz aydınlatma</p> <p>d. Alışılmamış merdiven ve yer döşemeleri</p> <p>e. Yerde takılacak kordon, parça halı vb bulunması.</p>

Kemik yoğunluğunda önemli ırksal farklar vardır. Siyah ırkın beyaz ırka göre kemik hacmi daha geniş ve kemik ağırlığı daha fazladır. Dolayısıyla kırık riskleri daha azdır (96). Multifaktöryel olmasına rağmen yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin kemik fenotipindeki değişikliklerin %70-80'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aile hikayesinde, annesinde kalça kırığı olan bir kadının kalça kırığı riski iki kat fazladır (160).

Menopoz ile ortaya çıkan östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Erken menopoz veya geç menarş ile birlikte gelişen doğurganlık süresinin kısa olması perimenopozal kadınlardaki düşük kemik kütlesi ile ilişkilidir (161).

Obezitenin osteoporozdan koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu koruyucu etkinin hormonal ve mekanik faktörlerin bir kombinasyonu olduğu belirtilmiştir. Kilo, kemik yapısı üzerine daha fazla mekanik yük bindirerek yoğunluğunun artmasına neden olabilmektedir. Ayrıca yağ dokusu androjenlerin östrojene dönüşümünü kolaylaştırırken düşme sırasında absorbe edici bir rol oynayarak kırık olasılığını azalttığı düşünülmektedir (162).

Hareketsizlik ve sedanter yaşamın KMY üzerine olumsuz etkileri vardır. Uzun süre herhangi bir şekilde egzersiz yapılmazsa kemik yoğunluğu azalır. Kemik sağlığı, düzenli stres ve yük bindirme ile korunacak şekilde düzenlenmiştir (163) .

Aşırı alkol tüketimi de kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak KMY'nu olumsuz etkilemektedir. Aşırı kahve tüketiminin osteoporozun risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (164).

Kalsiyum mineralize dokuların en önemli komponentidir. Yeterli kalsiyum alınması, doruk kemik kütlesinin kazanılması ve erişkin kemik kütlesinin korunması için önemlidir (164, 165,166).

Vitamin D eksikliği osteoporoz, düşmeler ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Ciddi vitamin D eksikliği büyümekte olan iskelette yetersiz mineralizasyona, erişkin iskelette ise demineralizasyona neden olarak osteomalaziye yol açmaktadır. Düşük veya yetersiz vitamin D düzeyleri, kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya, paratiroid hormon (PTH) düzeylerinde artışa, artmış kemik rezorpsiyonuna ve kemik kaybına neden olmaktadır (167).

Bazı ilaçlar osteoporoz için risk faktörüdür. Bunların en başında glukokortikoidler gelmektedir. Kortikosteroid tedavisinin KMY üzerine olan olumsuz etkileri oldukça fazladır. Kortikosteroidler osteojenik hücrelerin doğal ömrüne zarar vermekte, KMY'nda kayba neden olmaktadır. Ayrıca kortikosteroidler genel olarak yeniden şekillenme hızını da yavaşlatırlar.

Hiperparatiroidizm kemik sağlığı üzerinde etkili olan bir diğer durumdur. Paratiroid bezler tarafından salgılanan paratiroid hormon kandaki kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Eğer kan kalsiyum seviyesi çok düşerse paratiroid bezler paratiroid hormon seviyesini artırır. Bu durum kemikten kalsiyum alımına ve ayrıca yiyeceklerden daha fazla kalsiyumun barsaklarda emilimine izin verir (96).

Çevresel faktörler kırık oluşum riskini artırmakla birlikte oluşabilecek kırıklar geriatric bireylerin inaktivitesine neden olmakta ve osteoporoz gelişimini hızlandırmaktadır (96,168).

2.5.6. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz sıklıkla kırıklarla sonuçlanan, ağrı, deformite ve fonksiyon kaybına neden olan bir problemdir. Osteoporozda klinik belirtilerin veya komplikasyonların gelişiminden önce uzun süren sessiz bir dönem izlenmekte ve bu dönem "asemptomatik dansitometrik osteoporoz" olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde tanı konması önemlidir (145,169). OP trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyredir. OP'de en sık klinik bulgular; ağrı, boy kısalması, spinal deformiteler ve kırıklardır (**Tablo 15**).

Tablo 14. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular

- Kemiklerde ağrı ve hassasiyet	- Kardiyovasküler performansta düşüş
- Vertebra, kalça ve ön kol kırıkları	- Gastrointestinal yakınmalar
- Dorsal kifoz artışı	- Vücut imajında bozulma
- Boy kısalması	-Düşme korkusu, emosyonel bozukluklar gibi psikolojik yakınmalar
- Karın bombeleşmesi	

Osteoporoz kırık oluşana kadar sessiz seyreden bir hastalıktır. Osteoporoz genellikle ağrısız bir hastalık olup ilerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve kırıklar ortaya çıkar. Postmenopozal osteoporozda trabekuler kemik kaybı daha belirgin olduğundan vertebra, femur boyun ve distal radius kırıkları sık görülür. Senil osteoporozda ise hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı olduğu için vertebra, kalca ve uzun kemik kırıkları ön plandadır. Distal radius ve proksimal femur kırıkları çoğunlukla düşme sonucu olmakla birlikte, vertebral kırıklar spontan veya minimal bir travma sonucu oluşabilmektedir. Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya fragilite kırıklarıdır. Kırıklar çoğu kez bir travma olmaksızın veya minimal travmayla oluşur (170).

50 yaşındaki bir kadının tüm hayatı boyunca vertebral kırık gecirme riski % 15,6 dır. Vertebra kırıkları en sık T12 ve L1 vertebrada olmaktadır. Kırıklar spontan olabilir veya ağırlık kaldırma, eğilme gibi günlük yaşam aktiviteleri sırasında oluşabilir. Vertebra kırıkları her zaman semptomatik olmayabilir ve radyografilerde tesadüfen saptanabilir. Hasta akut veya kronik sırt ve bel ağrısı şikayetiyle başvurabilir. Akut vertebra kırıklarında ani ve şiddetli ağrıyla birlikte paravertebral kas spazmı vardır. Ağrı genellikle lokalize, spazmodiktir ve dermatomal yayılım gösterir. Ağrı öksürme, hapsirme, ayakta durma ve fiziksel aktiviteyle artar. Kırık bölgesinde palpasyonla hassasiyet ve paravertebral kas spazmı saptanabilir. Kronik ağrı ise spinal deformite, ligamanların gerilmesi ve postur değişikliklerine bağlıdır (171).

Vertebral kırıklar ve buna bağlı deformiteler hastanın fiziksel ve psikososyal fonksiyonlarını etkileyerek yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (172).

Segmental vertebral kollaps ve progresif kifoz sonucu hastaların boyları giderek kısalır. Multipl kırıkları olan hastalarda boyda 10-20 cm'e kadar kısalma olabilir. Dorsal kifozu artmış bazı hastalarda toraks volumu ve total akciğer kapasitesi azalır, egzersiz toleransı bozulabilir. Restriktif tipte solunum bozuklukları gelişebilir. İleri osteoporotik hastalarda kostaların pelvise dayanması ile torakoabdominal basıncı artar, bu da hiatal herni ve hazımsızlık, reflü, konstipasyon gibi nonspesifik gastrointestinal şikayetlere neden olur.

Osteoporozun en ciddi komplikasyonu, mortalite ve morbidite oranı yüksek olan kalça kırıklarıdır (173).

2.5.7. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra görüntüleme yöntemleri, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır. Kırık gelişinceye kadar tanı koydurucu klinik bulgu olmayabilir. Osteoporozla bağlı vertebral kırıklarda sırt ağrısı ve yükseklik kaybı ilk semptomlardır. Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozla tanısız yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikâyesinde cinsi, yaşı ve ırksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü ve sekonder osteoporozla neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma var olup olmadığı dikkatle incelenmelidir (174).

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri genellikle normal sınırlar içindedir. Primer ve sekonder osteoporozun ayırıcı tanısında her hastada aşağıdaki laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır (**Tablo 15**).

Tablo 15. Osteoporoz tanısında temel laboratuvar tarama testleri

Serumda	İdrarda
- Eritrosit sedimentasyon hızı	- Tam idrar tetkiki
- Tam kan sayımı	
- Kalsiyum ve fosfat	
- Alkalen fosfataz	
- Glukoz	
- Karaciğer fonksiyon testleri	
- Kreatinin	

Ancak bu testlerin yeterli olmadığı sekonder hastalıkların düşünüldüğü durumlarda ikinci basamak biyokimyasal testler yapılmalıdır. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler **Tablo 16'** da belirtilmiştir

Tablo 16. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler

<p>Serumda:</p> <ul style="list-style-type: none">• İntakt parathormon• TSH, serbest T4, serbest T3• Testosteron, östradiol• LH, FSH, Prolaktin• 25-hidroksi vitamin D, gerektiğinde 1,25 (OH)₂ D₃• Kortizol• Protein elektroforezi• Bence Jones proteini
<p>İdrarda:</p> <ul style="list-style-type: none">• 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı• İdrarda protein elektroforezi

2.5.8. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yeri olan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirlemek, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır.

1. Radyolojik Yöntemler

A. Standart Radyografi

B. Radyometri

C. Radyolojik Fotodansitometri

D. Kantitatif Komputirize Tomografi (QCT)

E. Digital İmage Processing

2. Dansitometrik Foton Absorbsiyometri

A. Single Foton Absorptiometry (SPA)

B. Dual Foton Absorptiometry (DPA)

C. Single-Enerji X-ışını Absorptiometry (SXA)

D. Dual-Enerji X-ışını Absorptiometry (DEXA)

3. Diğer Tanı Yöntemleri

A. Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

B. Magnetic Rezonance Imaging (MRI)

C. Kemik Biyopsisi

Konvansiyonel Radyografi: Standart röntgen grafileri ile osteopeni ancak kemik yoğunluğundaki azalma %30'u geçince belirlenebilir. Bu nedenle osteoporozun erken tanısında kullanımı uygun değildir. Yerleşmiş osteoporoza ait kırıkların tespit edilmesinde ve takibinde yararlıdır. Osteoporozda rutin olarak torakal ve lumbosakral AP ve lateral grafileri ile pelvis AP grafileri çekilmelidir.

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) : Radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup, osteoporozun değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul edilmektedir.

Tüm DEXA sistemlerinde X-ray kaynağı ve X-ray detektörü bulunur. DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. KMY değerini g/cm² olarak ölçer. Skolyoz, dejeneratif değişiklikler ve aorta kalsifikasyonu KMY değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (175,176). Dejeneratif değişiklikleri fazla olan hastalarda KMY'yi değerlendirmek amacıyla lateral ölçüm tekniği geliştirilmiştir. Lateral ölçümde, vertebra cismi posterior elemanlardan ayrı olarak ölçülebilir. Yumuşak dokudan kaynaklanan değişiklikler de kemik yoğunluğu ölçümlerini etkiler. Yumuşak dokular içinde en fazla yağ dokusunun miktar ve dağılımı ölçümler üzerinde etkili olur. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalarda teknik zorlaşır. Aşırı yağ dokusu X ışınının zayıflamasına yol açarak hatalı sonuçlara neden olabilir. Yapılan çalışmalarda 2 cm'lik yağ dokusunun KMY ölçümünde % 9-10 oranında hataya yol açacağı gösterilmiştir (177). Lomber omurga KMY ölçümleri tedavinin takibinde, proksimal femur KMY ölçümleri ise kırık riskinin belirlenmesinde önemlidir. DEXA'nın avantajları doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz X-ışını kullanılmasıdır. Dezavantajları ise kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapamaması ve ileri yaştaki hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklardır. Tekniğin doğruluğu obez kişilerde azalır, cihaz pahalıdır ve çok yer kaplar. Referans değerler ülkelere göre değişkenlik gösterebilir. Farklı markalar altında üretilen cihazlar arasında yeterli standardizasyon yoktur (120,175). DEXA kullanılarak yapılan ölçümlerde KMY değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzeri kişilerde KMY'nin değerlendirilmesinde Z skoru önem kazanır. Z skorunun -2,0 SD'nin altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır (178).

T skoru: Kemik kitlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Genç erişkin KMY değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

Z skoru: Hastanın kemik kitlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Aynı yaş grubunun ortalama KMY değeri}}{\text{Populasyon standart sapması}}$$

1998'de National Osteoporosis Foundation (NOF)'un önerisine göre KMY ölçümleri aşağıdaki kişilere yapılmalıdır:

1. 65 yaş altında menapoz dışında bir veya daha fazla risk faktörü olan tüm postmenopozal kadınlar
2. 65 yaş üzerindeki tüm kadınlar
3. Kırık ile başvuran postmenopozal kadınlar

Kemik mineral yoğunluğu sonuçlarına göre NOF'un tedavi önerdiği hastalar:

1. T skoru < -2,0 olan ve risk faktörü olmayan kadınlar
2. T skoru < -1,5 ve risk faktörleri olan postmenopozal kadınlar
3. 70 yaş üzeri ve multipl kırıkları olan kadınlarda KMY ölçümü yapılmadan tedaviye başlanabilir (177).

Tablo 17. KMY Ölçüm Endikasyonları (178).

1. Estrojen eksikliği olan premenopozal kadınlar
 - a. Anoreksia/Bulumia
 - b. Prolaktinoma
 - c. Egzersiz amenoresi
 - d. GnRH analogu ve Depo-provera tedavisi
2. 65 yaş üzeri tüm kadınlar
3. Malabsorpsiyon
4. İnflamatuvar barsak hastalığı
5. 3 aydan uzun süreli kortikosteroid kullanımı
6. Hipogonadizm
7. Nedeni açıklanmamış fragilite kırıkları
8. Primer hiperparatiroidi
9. Cerrahi menapoz
10. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek
11. 2 veya daha fazla risk faktörü olan postmenopozal kadınlar (annede osteoporotik kırık öyküsü, boyda 2,5 cm'den fazla kısalma, kalsiyumdan fakir diyet, kırık öyküsü, radyolojide osteopeni saptanması, alkol, sigara ve kahve tüketimi)

Tablo 18. KMY ölçümünün kontrendikasyonları

1. Gebelik
2. Nükleer tıp incelemesi (izotop kullanımı)
3. İleri derecede skolyoz
4. Baryumlu tetkikler

2.5.9. Osteoporozda Tedavi

Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Osteoporotik hastalarda öncelikle komplikasyonların gelişimini önlemek ve kemik kaybını engellemek için çeşitli yaşam tarzı değişiklikleri ve ev içi modifikasyonlar önerilmelidir. Öncelikle hastalara dengeli ve kalsiyumdan zengin beslenme ve düzenli egzersiz yapması önerilmelidir. Eğer sigara içiyorsa acil olarak bırakması, alkol bağımlılığı varsa tedavi görmesi, güneş ışığından daha fazla yararlanması başlıca önerilecek değişikliklerdir. Kırık gelişen hastaların uygun tedavisi ve fizik tedavi yapılmalıdır.

Osteoporoz tedavisinde amaç; hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak, kaybolan kemik kütlesini yerine koymak, komplikasyonları azaltmak, geciktirmek, oluşan komplikasyonları tedavi etmek ve osteoporozun sekonder nedenlerini araştırıp tedavi etmek olmalıdır.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik metabolizmasındaki etkilerine bağlı olarak başlıca 2 grup altında toplanırlar (**Tablo 19**).

I- Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar (Antirezorptif ajanlar)

II- Kemik formasyonunu artırıcı ilaçlar (Anabolik ajanlar)

Antirezorptif ilaçlar olarak kalsiyum, D vitamini, bisfosfonatlar, SERM (Selektif estrogen reseptör modulatorleri), kalsitonin kullanılmakta olup bunların içinde, kullanımı en yaygın olanlar bisfosfonatlardır.

Anabolik ajanlar içinde yakın zamanda kullanıma girmiş olan Teriparatide (PTH 1-34) bulunmaktadır. Sodyum florür de bu grupta incelenir. Stronsiyum ranelat, kemik formasyonunu (yapımını) artıran, aynı zamanda antirezorptif etki de gösteren özel bir moleküldür.

Son zamanlarda araştırmaları yoğunlaşan ajanlar arasında denosumab (nükleer faktör kappa B ligand reseptor aktivatoru monoklonal antikoru) ve katepsin K inhibitörü de ümit vadeden tedavi ajanlarıdır.

Bu ilaçlar tek tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Tablo 19. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar (Antirezorptif ajanlar)	Kemik yapımını arttıran ilaçlar (Anabolik ajanlar)
- Kalsiyum - D vitamini ve metabolitleri - Östrojenler - Kalsitonin - Bifosfonatlar - Anabolik steroidler - Parathormon	- Parathormon - Stronsiyum ranelat - Sodyum florür

Osteoporoz tedavisindeki amaç:

1. Hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak
2. Kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak

3. Komplasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplasyonları tedavi etmek

4. Osteoporozun sekonder nedenlerini araştırıp tedavi etmektir.

2.5.9.1. Kemik Rezorpsiyonunu Önleyen İlaçlar

2.5.9.1.1. Kalsiyum

Kalsiyum, kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli minerallerdendir. Kalsiyum alımı, doruk kemik kütesinin gelişmesinde, korunmasında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir. Kalsiyum absorpsiyonu, yaş ilerledikçe aktif vit D'nin azalmasına bağlı olarak azalır. (164). Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinse göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri; erkeklerde 25-65 yaş arası 1000 mg/gün, kadında 25-50 yaş arası 1000mg/gün, postmenapozal dönemde östrojen alan hastalarda 1000mg/gün, almayanlarda 1500 mg/gün, 65 yaş üzeri 1500 mg/gün olarak tavsiye edilmiştir (179).

2.5.9.1.2. Vitamin D

Kalsiyum hemostazının düzenleyicilerinden biri olan D vitamini, kalsiyum ve fosforun ince bağırsaktan emilimlerini sağlarken böbrekten atılımlarını da azaltır. D vitamini vücuda diyetle ya da güneş ışığına maruz kalma yolu ile alınmaktadır. Daha sonra sırasıyla karaciğerde 25 hidroksi vitamin D [25(OH)D] ve böbrekte 1,25-dihidroksi vitamin D'ye hidroksilasyonu gerçekleşmektedir.

Yaşlılıkla birlikte deri ve böbreklerin aktif D vitamini sentez kabiliyetleri ve intestinal Ca emilimi azalması, östrojen eksikliğine bağlı olarak 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinde azalma, PTH'a renal 1,25 dihidroksi vitamin D üretme cevabının azalması nedeniyle osteoporozlu hastalarda aktif D vitamini kullanılır.

Osteoporozun en önemli komplasyonu olan fraktür durumunda kas kuvvetinin artırılması, nöromusküler koordinasyonun artırılması ve düşme eğilimini azaltarak kalça kırığı insidansının azaltılması yönünde etkileri vardır (186).

2.5.9.1.3. Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu

Kalsiyum ve vitamin D'nin kombinasyonu, osteoporoz tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, üç yıl boyunca, 1200 mg kalsiyum, 800 IU vitamin D verilen grupta yeni kalça kırık ve vertebra dışı kırık riskinin azaldığı gözlenmiştir. Sairinen ve arkadaşları, postmenapozal OP'u olan 55 hastaya 4 yıl boyunca 0,5 mcg kalsitriol ve 800 mg kalsiyum vermişler. Bu çalışmanın dördüncü yılında femur boynu KMY'de % 3 artış, lomber omurga KMY'de % 2,3 artış saptamışlardır (181). Osteoporozlu hastalarında günlük 1200-1500 mg kalsiyum, 10-20µg (400-800 IU) vitamin D alınması önerilmektedir (182).

2.5.9.1.4. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerince üretilen, 32 aminoasitli bir peptiddir ve kemik yıkımını önler. Osteoklastların kalsitonin reseptörleri vardır ve kalsitonin, osteoklastların faaliyetini hızla inhibe eder. PTH'ın tersi bir etki ile hipokalsemiye neden olur. İntranazal sprey uygulanması, yüksek döngülü genç postmenopozal osteoporozlu kadınlarda gün aşırı 200 IU, yerleşmiş OP'da ise günlük 200 IU şeklinde önerilmektedir .

Kalsitoninin postmenopozal kadınlardaki vertebra kırıkları üzerindeki etkilerini inceleyen, 5 yıllık, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışmada 200 IU kalsitonin kullanan kadınlarda, yeni vertebra kırıklarının meydana gelme riskinin plaseboya göre % 33 oranında azaldığı saptanmıştır (183).

2.5.9.1.5. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar sentetik bileşikler olup, pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatların kemik üzerindeki en büyük etkisi osteoklastlar yoluyla oluşan kemik yıkımını inhibe etmeleridir. Osteoklastların apoptozunu arttırmak, asit üretimini ve lizozomal enzim üretimini azaltmak suretiyle etki göstermektedirler (184). Bifosfonatlar kemik mineral yoğunluğunda artış oluşturmaktadır. Bifosfonatların postmenapozal osteoporozlu hastalarda vertebral ve non-vertebral kırığı önlemede, erkek osteoporozunda ve glukokortikoide bağlı osteoporozun tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (185).

En sık kullanılan bifosfonatlar alendronat, etidronat, risedronat, klodronat, tiludronat, ibandronat ve pamidronattır.

Bifosfonatlar ile tedavide çok az yan etki rapor edilmiştir. Ağız yoluyla verilen pamidronat, ibandronat ve alendronat ile doza bağlı özofageal ve gastrik yan etkiler görülebilir. Çoğu bifosfonatta yan etki olarak gözlenen ateş, önerilen dozda alendronatta rastlanmaz. Çok nadir diğer yan etkiler rash-döküntü, trombositopeni, kemik ağrısında artış ve göz rahatsızlıklardır.

Tüm bifosfonatlar gastrointestinal yoldan zayıf absorbe olurlar ve biyoyararlanımları yiyeceklerle veya kalsiyum içeren sıvılarla alındığında belirgin olarak azalır. Bu nedenle yiyeceklerden bir saat önce alınmalıdır.

2.5.9.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Günümüzde alfa ve beta olarak adlandırılan iki ayrı östrojen reseptörü olduğu bilinmektedir. SERM'ler östrojen reseptörlerindeki yapısal değişmeyi bloke ederler. Kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve meme dokusunda ise östrojen antagonisti olarak etki ederler.

Raloksifen ikinci kuşak bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, östrojen reseptörüne bağlanmaktadır. Bazı dokularda östrojen aktivitesini taklit ederken (agonistik etki), diğerlerinde inhibe eder (antagonistik etki).

Raloksifen oral uygulamadan sonra hızla emilir. Oral alınımı takiben büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına ve enterohepatik döngüye tabi olur. Raloksifenin kemik yıkımını azalttığı ve kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Raloksifen ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda 3 yılda vertebral kırık insidansı %30 azalırken, vertebra dışı kırıklarda anlamlı değişme gözlenmemiştir (186). Ek olarak yeni meme kanseri olgularında belirgin azalma (% 72) ve riskli kadınlarda kardiyovasküler olaylarda belirgin azalma bulunmuştur.

2.5.9.1.7. Östrojen

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkisi, kalsiyum dengesi üzerinden olduğu kadar kemik doku üzerinden de gerçekleşmektedir.

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri

- Prostaglandin sentezinin inhibisyonu
- Sitokinlerin sentezinde yavaşlama
- Büyüme faktörlerinin sentezinde artış
- Kalsitonin üzerinde olumlu etki

Prostaglandinler, özellikle E serisi prostaglandinler, düzeyleri artınca döngü hızı artar. Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojenler, özellikle E (PG E2) olmak üzere prostaglandin sentezini azaltırlar ve bu yolla kemik döngüsü hızının yavaşlamasına yardımcı olurlar. Östrojen, kemik ve hemopoetik hücreler tarafından sentez edilen ve kemik yıkımının potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatır ve dolayısıyla postmenopozal kemik yıkımında azalma sağlar. Östrojen, kemik yapımının düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik yapımı üzerine yardımcı etki sağlar (187).

Östrojene cevap kortikal kemik ile trabeküler kemik arasında farklılık gösterir. Trabeküler kemiklerde belirgin bir artış saptanırken kortikal kemiklerde, sadece kemik yapısı korunur. Östrojen tedavisi ile ön kol ve kalça kırıkları % 50-60 oranında azalmaktadır. Östrojen tedavisine Ca eklenmesi ile vertebral kompresyon kırıklarının % 80 azaldığı gözlenmiştir. Kemik yoğunluğunu korumak için 1-2 mg östradiol (E2) ya da 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterlidir (176,188). Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E2 kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır.

2.5.9.2. Kemik Formasyonunu (yapımını) Artıran İlaçlar

2.5.9.2.1. Paratiroid Hormon (PTH) ve İlgili Peptidler

Paratiroid hormon (PTH) ailesinin peptidleri 30 yılı aşkın süredir osteoporozun tedavisinde araştırılmaktadır. Primer veya sekonder hiperparatiroidizmde devamlı endojen üretim veya dışarıdan eksojen verilmesi özellikle kortikal kemik üzerine zararlı sonuçlar doğurabilir. Bununla birlikte PTH'ın aralıklı uygulanması osteoblast sayısında ve aktivitesinde artışla sonuçlanabilir ve kemik kitlesinde artış meydana getirebilir. Böylece hem trabeküler hem de kortikal kemikte iskelet yapısında iyileşme görülebilir. Bu tedavi aynı zamanda kortikal kemik genişliğini de artırabilir. Fracture Prevention Trial (FPT) çalışmasında, günlük 20 µg teriparatid uygulaması ile vertebral kırık riskinde % 65, vertebra dışı kırık riskinde % 35 oranında azalma olduğu ve bu etkinin ilaç bırakılmasından sonra da uzun bir süre devam ettiği gözlenmiştir (189). Kurland ve arkadaşlarının, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, 18 ay süreyle intermittan PTH tedavisi alan OP hastalarında, lomber vertebra kemik kütlelerinde % 13.5, femur boynunda ise % 2.9 artış saptamışlardır (190). Benzer olarak PTH ile tedavi edilen düşük KMD'li kadınlarla yapılan çalışmanın kanıtları tüm hastalarda vertebral kırıkların azaldığını ve postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda ilk vertebral kırık gelişimini önlediğini göstermiştir. Kemik dönüşümünün çok arttığı hastalıklarda uygulanması önerilmemektedir. PTH'nın yan etkisi çok azdır. Zaman zaman bulantı ve baş ağrısı yapabilir. Yüksek dozlarda kullanıldığında (100 µg) hiperkalsemi görülebileceği bildirilmektedir.

2.5.9.2.2. Stronsiyum Ranelat

Strontium Ranelate, 2 stabil stronsiyum atomu ve bir molekul ranelik asitten oluşur. Stronsiyumun etki mekanizmasının çift yönlü olduğu ileri sürülmektedir. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılamaktadır (191).

Stronsiyum, trabekuler mikromimariyi iyileştirmekte, kortikal hacmi ve kalınlığı arttırmaktadır. Stronsiyum ile yapılan çalışmada, üç yılın sonunda yeni vertebral kırık riskinde % 41, major periferik kırık riskinde % 35, kalça kırığı riskinde ise % 41 azalma bulunmuştur. KMY'da ise lomber vertebrada % 14, femurda % 8,3 artış sağlanmıştır (192).

2.5.9.2.3. Florid

Florid, kemik formasyonunun potent stimülatörüdür. Florid verilen hastaların spinal KMY değerlerinde artış sağlanmasına rağmen, vertebral kırık insidansını azalttığına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle postmenapozal OP tedavisinde vertebral ve nonvertebral kırıkları önlemede etkili olmadığı kabul edilmektedir (184).

2.5.10. Osteoporozdan Korunma

Nüfusun yaşlanması ve osteoporotik kırık sıklığının artmasıyla birlikte geniş kapsamlı önleme ve rehabilitasyon programlarına ihtiyaç vardır. Osteoporozdan korunma intrauterin hayatta başlar ve ömür boyu sürer. Osteoporozdan korunma 3 aşamada yapılmaktadır.

2.5.10.1. Primer korunma

İskelet buyumesi sırasında doruk kemik kitlesine erişmek için alınan önlemler

2.5.10.2. Sekonder korunma

Menopoz ve yaşlanmaya bağlı olarak kemik kitlesi kaybının önlenmesi

2.5.10.3. Komplikasyonların onlenmesi

Primer korunmada amaç erişkin dönemde doruk kemik kitlesinin sağlanmasıdır. Bu amaçla yeterli kalsiyum, D vitamini ve protein içeren dengeli diyet, çocukluk ve adolesan döneminden itibaren kemiklere stres oluşturan düzenli fiziksel aktivite gereklidir.

Sekonder korunmada amac doruk kemik kitlesinin korunması ve kemik kaybının önlenmesidir. Bu amacla yuksek risk grubunun belirlenmesi ve değiştirilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi gereklidir. Düzenli fiziksel aktivite sağlanmalı, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı desteklenmelidir.

2.5.11. Düşmelerin Önlenmesi

Yaşlılarda kırık nedenleri arasında düşmeler önemli rol oynamaktadır. Yaşla birlikte proprioseptif değişikliklere bağlı olarak düşme riski artmaktadır. Düşme kalça kırıklarının % 90'ında, ön kol kırıklarının % 100'ünde ve vertebra kırıklarının % 40'ında etkindir. Düşme nedenleri araştırılarak gerekli önlemler alınmalıdır. Kişiyeye ait risk faktorleri arasında yürüme, gorme ve denge bozuklukları, depresyon, demans, kronik hastalıklar ve kullanılan bazı ilaçlar yer almaktadır. Yetersiz aydınlatma, kaygan zeminler, ev içi takılmaya neden olabilecek eşikler, kablolar gibi çevre faktörleri de önemlidir. Düşme riskinin azaltılması için, egzersiz ile kas kuvveti, denge ve koordinasyonun geliştirilmesi, düşme riski yaratan hastalıkların ve semptomların kontrol altına alınması, yaşlı hastaların ambulasyonunda yürütec, koltuk değneği ve bastonların önerilmesi, öne eğilerek çalışma, yükseğe uzanma ve ağırlık taşıma aktivitelerinin kısıtlanması, uygun giysilerin kullanımı, çevre koşullarının uygun hale getirilmesi gereklidir. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlardan uyanıklığı bozan veya denge sorunlarına yol açanlar mümkünse değiştirilmelidir.

2.5.12. Osteoporozda Beslenme

Beslenme osteoporozun patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynar. Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve proteinden zengin beslenme cocukluk ve büyüme çağlarında doruk kemik kitlesine ulaşmada büyük önem taşır. Kalsiyum ve D vitaminin yaşlılarda kemik kitlesini koruduğu ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Kalsiyum, D vitamini ve protein verilmesinin kalca kırığı sonrasında iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur.

50 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde günde en az 1200 mg kalsiyum gerekirse destek tedaviler verilerek sağlanmalıdır. D vitamini günde 400-800 İU alınacak şekilde düzenlenmelidir. Bunun yanında bakır, çinko, magnezyum ve K vitamini de alınmalıdır. Sigara, kahve ve alkol tüketiminden kaçınmaları önerilmelidir (193).

2.5.13. Osteoporozda Egzersiz

Kemik üzerine uygulanan dinamik stresler, biyolojik cevap olarak kemik kitlesinde artışa neden olur. Bu olay en belirgin olarak genç yaştan itibaren düzenli spor yapan kadınlarda görülmüştür. Bu kişilerin menopoz yaşına geldiklerinde toplam kemik kitleleri, sedanter yaşam sürenlere kıyasla % 40 daha fazla bulunmuştur. Fiziksel aktivite kemik kitlesinin yapısal yeterliliğini devam ettirir. Egzersiz yaşlılarda fonksiyonel bağımsızlığın idamesinde önemli bir yere sahiptir. Kas gücünü, koordinasyonu ve dengeyi arttırarak düşmelerin ve düşmeye bağlı kırıkların önlenmesinde etkilidir. Kas gücünde ve enduransta artmayla birlikte kardiyovaskuler hastalık riskinde azalma olmaktadır. Düzenli egzersiz ağrı yakınmasını azaltır ve genel iyilik halini yükseltir (175).

Osteoporozda egzersiz;

1. Kemik kitlesindeki kaybı azaltır ve kemik kitlesini arttırarak kırıkları önler.
2. Kas gücü ve dayanıklılığını arttırır.
3. Denge ve koordinasyonu arttırarak düşmeyi önler.
4. Eklem fleksibilitesini ve stabilitesini arttırır.
5. Postürün korunmasını sağlayarak deformiteleri engeller.
6. Kardiyopulmoner dayanıklılığı arttırır.
7. Emosyonel stabilizeyi sağlayarak kişinin psikososyal güvenini arttırır.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan egzersiz programları kuvvetlendirme egzersizleri, postür, denge ve koordinasyon egzersizleri, germe ve relaksasyon, yüksek etkili egzersizler, solunum egzersizleri ile vucut ağırlığında yapılan aerobik egzersizlerinden oluşmaktadır. Egzersiz programının ve sportif aktivitelerin süresi, sıklığı ve ağırlığı kırık riski ve yaş gibi faktörler dikkate alınarak her hastanın durumuna göre düzenlenmelidir. Değişik ağırlıktaki egzersiz düzeyleri her hastaya göre ayrı planlanmalıdır. Egzersizlerin haftada 3 gün yapılması birçok çalışmada yeterli bulunmuştur. Günlük egzersiz programlarına ısınma ile başlanıp, progresif rezistif egzersizlerle devam edilip, germe ve relaksasyon ile bitirilmesi uygundur (194).

2.6. Parkinson ve Osteoporoz

Parkinson hastalığı, denge bozukluğu, artmış düşme sıklığı, azalmış KMY ve artmış kırık riski ile ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır. İnme ve spinal kord yaralanması gibi diğer nörolojik hastalıklarda görülen osteoporoz; PH'da da görülebilen bir durumdur (4). İleri yaş, hem PH hem de osteoporoz açısından önemli bir risk faktörüdür.

PH olanlarda postural instabilite, bradikinezi, rijidite ve postural hipotansiyon varlığı düşmeleri ve dolayısıyla kırıkları artırmaktadır. Ayrıca hastaların ileri yaşta olması, hareket güçlüğü bulunması ve zaman içinde oluşan beslenme sorunları nedeniyle osteoporozla yatkınlık oluşabilmektedir. Osteoporoz kadınlarda daha sık görülmektedir. Wood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın cinsiyetin osteoporoz için bağımsız risk faktörü olduğu vurgulanmış ve PH olan tüm kadınlarda osteopeni ve osteoporoz saptanmıştır (195).

İmmobilizasyonun kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir, fakat bunu nasıl yaptığı tam olarak açıklanamamıştır. Spinal kord lezyonlu hastalarda artan osteoklastik aktivite ve azalmış osteoblastik aktivite öne sürülen hipotezlerden biridir. PH' de osteoporozla yol açan en önemli nedenlerden biri immobilizasyon olarak gösterilmektedir.

PH şiddeti, UPDRS alt gruplarına göre puanları ve osteoporoz arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar literatürde bulunmaktadır ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda genel olarak ileri HY evresine sahip olan Parkinson hastalarında düşük kemik yoğunluğu ile birlikte osteopeni ve osteoporozla yatkınlık olduğu bildirilmiştir. Song ve arkadaşları Koreli PH olanlarda yaptığı çalışmada da özellikle HY evre 3 ve ileri hastaların hem femoral hem de lomber T skorlarının daha düşük olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Özellikle HY evre 3 ve sonrasında postural instabilitenin tabloya eklenmiş olmasının osteoporoz oluşumuna veya ilerlemesine yol açmış olması muhtemeldir (196). Bu sonuçlara yol açabilecek mekanizmalar için Invernizzi ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında ise ileri evre PH, immobilitate, yetersiz beslenme ve eşlik eden endokrin anormalliklerin buna yol açtığı vurgulanmıştır (197).

LoREFalt ve arkadaşlarının çalışmasında ise rijiditenin osteoporozla karşı koruyucu olduğu sonucu elde edilmiş olup rijiditenin kemikte artmış mekanik yüke bağlı olarak buradaki osteositlerin nitrik oksit, prostaglandin E2 ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 salınımını sağlamasıyla osteoblastik kemik oluşumunu indüklediği öne sürülmüştür (198).

Pek çok faktör kemik ve endokrin metabolizma üzerine etkilidir. İGF-1'in yapılan *invivo* ve *invitro* deneylerde immobilizasyona bağlı olarak osteoblastik proliferasyonu azaltarak kemik kaybına neden olduğu bildirilmiştir (199). Immobilizasyon, kemik döngüsünü ve rezorbisyonunu artırmaktadır. Böylece serum kalsiyum seviyeleri artmaktadır. Artan kalsiyum, böbrekte D vitaminin 1- α hidroksilasyonunu bozar ve böylece PTH salgısı artar. Diğer önemli faktör immobilizasyonun güneş ışınlarından yararlanmayı engelleyerek, 25 hidroksi vitamin D eksikliğine neden olmasıdır (200).

Düşük kalsiyum ve D vitamini alımı postmenopozal osteoporozda etkili faktörlerdendir, fakat bu durum Parkinson hastalığında tam olarak açıklanmış değildir (197). Daha önce Parkinsonlu hastalar ile kontrol grubu kullanılarak yapılan çalışmada kalsiyum ve D vitamininin diyetle alımı farklı bulunmamıştır (201, 202).

Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre serum GH, ACTH (adrenokortikotropik hormon) ve kortizol seviyeleri daha düşük bulunmuşken, prolaktin seviyeleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu endokrin faktörler kemik metabolizmasında önemlidir (199, 203). Diğer önemli olabilecek faktör, pek çok parkinsonlu hasta üzerinde yapılan çalışmada gösterilen vitamin D eksikliği olabilir. Vitamin D eksikliği, azalmış KMY ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (204).

Düşük vücut kitle indeksi (VKİ), diğer faktörlerle beraber düşme ve dolayısıyla kırık riskinde artışa neden olabilmektedir. PH' de orofarengeal ve larengeal rijidite ve bradikineziye bağlı olarak yutma ve çiğneme yavaşlamıştır, gastrik boşalma zamanı uzamıştır ve bu da kilo kaybına yol açabilir. Bu nedenle parkinson hastalarında VKİ genelde daha düşüktür. Aslında düşük VKİ, az ve kötü beslenme ile ilişkili olabilir ve bu durum kalsiyum ve D vitamin eksikliğine neden olabilir. Ayrıca yüksek VKİ kemiğe olan yüklenmeyi artırır. Bu durumdan en fazla kalça bölgesi etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada, Parkinsonlu hastalar düşük VKİ ve düşük KMY arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

PH' de kullanılan tedavilerin özellikle de LD kullanımının osteoporoza yol açıp açmadığı da tartışmalı bir konudur. Sato ve arkadaşlarının yaptığı 199 kadın Parkinson hastasından oluşan çalışmada LD' nin hiperhomosisteinemiye yol açarak kemik yoğunluğunu azalttığı ve buna bağlı olarak osteoporoza yol açtığını göstermişlerdir (205). Clubb ve arkadaşları tarafından yayınlanan makalede de LD' nin hiperhomosisteinemiye bağlı osteoporoz oluşturduğu ile ilgili görüşler mevcuttur (206). Benzer şekilde Invernizzi ve arkadaşlarının yayınladığı metaanaliz sonuçlarında da PH' de nutrisyonel eksikliklerin de bulunmasına bağlı LD kullanımı ile homosistein düzeylerinin arttığı ve osteoporoza yol açtığı görüşüne yer verilmiştir.

Ancak bu konuda yapılmış farklı iki çalışmada da LD kullanımı ile osteoporoz, kalça kırığı ve düşük kemik yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Kognisyon da PH' de etkilenen özelliklerden biri olup buna yönelik de bazı araştırmalar yapılmıştır. Invernizzi ve arkadaşlarının metaanaliz çalışmasında özellikle demans ve PH olanlarda rekürren kırık riskinin arttığı vurgulanmıştır (197).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

2013 Eylül - 2014 Eylül tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan 50 yaş üstü 30 parkinson hastası çalışmaya alındı. Bu çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya alınan İPH olan ve yeni tanı alan hastaların tanıları tekrar doğrulandı. D vitamini veya kalsiyum kullanım öyküsü, hormon replasman tedavisi öyküsü, kortikosteroid kullanımı, herhangi bir romatizmal hastalık varlığı, kronik renal hastalık veya kronik karaciğer hastalığı varlığı, paget, tiroid hastalığı, hiperparatiroidi, diabetes mellitus, gonadal ve overyan hastalığı olanlar, daha önceden osteoporoz tanısı alıp tedavi uygulanmış olması, alkol ya da ilaç bağımlılığı, son 5 yıl içinde tanı almış malign hastalık öyküsü açısından hastalar sorgulandılar ve bu durumlardan herhangi biri tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Mevcut kriterlere uyan 30 idiyopatik parkinsonlu hasta çalışmaya alındı. Katılımcıların 18'i erkek, 12'si kadındı. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar parkinson hastalığının süresi, başlangıç yaşı, ailede parkinson hastalığı öyküsü, esansiyel tremor varlığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı, meslek, eğitim durumu, diyet özellikleri, son 1 yılda düşme ve kırık öyküsü, güneş ışığına maruziyet, sürekli kullanılan ilaçlar hastalığın başlangıç tarafı, başlangıç şeklinin bradikinezi ya da tremor olması açısından sorgulandılar.

Kadın katılımcıların ayrıca menopoz yaşı, şekli, çocuk sayısı ve diğer hormonal ilaçların kullanımı sorgulandı.

Parkinson hastalığı olan her hastaya birleşik parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği (BPHDÖ- UPDRS) (**Ek 1**), değiştirilmiş Hoehn Yahr evrelemesi (**Ek 2**), mini mental durum testi (**Ek 3**) uygulandı.

Parkinson hastalığının süresi, hastaların diyet özelliklerine bakılarak D vitamini içeriği günlük olarak hesaplandı. Süt için bardak, yoğurt için kase ve peynir için kibrit kutusu büyüklüğü ölçek olarak kullanıldı. Hastaların ayakta dik dururken boyları metre cinsinden, vücut ağırlıkları kilogram cinsinden ölçüldü ve kaydedildi. Kilo ve boy değerleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Çalışmaya alınan tüm hastalar parkinson hastalığına yönelik tedavi almaktaydı.

Tüm katılımcıların anamnezi alındı, genel fizik muayene ile lokomotor sistem muayeneleri yapıldı. Hastaların tümünden 12 saatlik açlık sonrası kan alınarak hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini, kalsiyum, fosfor, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, alkalin fosfataz (ALP), albümin, kadınlarda estradiol, erkeklerde testesteron, parathormon (PTH), 25-OH vitamin D, osteokalsin, prolidaz tetkikleri istendi. Ek olarak üriner hidroksiprolin düzeyi istendi.

Hastalara kemik mineral dansitometrisi yapıldı. Hologic Explorer QDR model array scan mode tekniği ile DEXA (dual energy x ray absorpsiometry) her iki femur boyun ve lomber omurga (L1-4) AP olarak uygulandı. DEXA kullanılarak yaptığımız ölçümlerde KMY değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre normal, osteopeni, osteoporoz olarak değerlendirme yapılmıştır.

Buna göre T skoru -1 ile - 2,5 arasında olanlar osteopenik, - 2.5' in altında olanlar osteoporotik olarak kabul edildi. Osteoporoz ve osteopeni saptanan hastalar endokrinoloji ve fizik tedavi ünitelerine konsülte edildi.

Kontrol grubu yaş ve cins olarak uyumlu, sağlıklı 12 erkek, 18 kadın olmak üzere toplam 30 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubundan da aynı tetkikler istendi. Bu hastalarda da osteopeni veya osteoporoz saptanması halinde endokrinoloji ve fizik tedavi konsültasyonları istendi.

Hemogram cell Dyn 3700 cihazı ile değerlendirildi. Üre, kreatinin, ALP, kalsiyum ve fosfor Architect C 16000 cihazı ile fotometrik yöntem ile analiz edildi. Serbest T3, Serbest T4 ve TSH Architect İ 1000 cihazı ile kemilüminesan mikropartikül immunoassay yöntemi ile değerlendirildi. D vitamini; 25 (OH) D kiti ile immünassay yöntemiyle İds İsys cihazı ile, PTH ise; ImmunChrom Gmbh kiti ile fotometrik yöntemle Architect C 8000 cihazı ile bakıldı. PTH laboratuvar referans aralığı 15-68 pg/ml'dir. Serum 25(OH) D düzeyi < 30 µg/ml ise, vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi. Üriner hidrokspirolin modifiye Woessner metodu ile ölçüldü. Serum prolidaz aktivitesi prolidaz tarafından oluşturulan prolin düzeyinin fotometrik yöntem ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Prolidaz aktivitesi Myara ve arkadaşlarının modifiye metodu ile analiz edildi. Serum osteokalsin düzeyi ELİSA ile değerlendirildi.

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (11.09.2013). Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında değişkenleri tanımlayıcı istatistik, ki-kare, bağımsız iki grup t testi, Mann-Whitney-U testi, pearson ve spearman's korelasyon testleri ile analiz edildi. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, ortalama, standart sapma kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 12 kadın (% 40), 18 erkek (% 60) 30 parkinsonlu hasta ile 18 kadın (% 60) , 12 erkekten (% 40) oluşan 30 kişilik kontrol grubu alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, troid fonksiyon testleri normal sınırlar içersindeydi. Parkinsonlu hasta grubunda yaş ortalaması 71 ± 8 yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması 69 ± 8 yıldır. Her iki grup arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$). Parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre VKİ değerleri düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hasta grubunda son bir yıl içinde 12 hastada (%40) düşme hikayesi mevcutken, kontrol grubunda ise 4 kişide (%13.3) düşme hikayesi vardı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre MMT değerleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Katılımcıların sigara kullanımı ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir farklılık yoktu (**Tablo 20**).

Tablo 20. Katılımcıların Demografik verileri

	Hasta	Kontrol	P
Yaş	71±8	69±8	0,437
VKİ	26.3±3	27.3±3	0.548
Güneşe maruz kalma süresi (saat/gün)	1.9±1.2	2.8±1.4	0.008
Sigara kullanımı (%)	12 (% 40)	13 (% 43)	0.793
Alkol kullanımı (%)	1 (% 3.3)	1 (% 3.3)	1.0
Kadın/Erkek	12 (% 40)/ 18 (% 60)	18 (% 60)/ 12 (% 40)	-
Düşme	12 (% 40)	4 (% 13.3)	0.02
MMT	23.20±5.81	25.43±3.87	0.085

Parkinsonlu hasta grubunda değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre; 1 hasta evre 1.5, 9 hasta evre 2, 11 hasta evre 3 , 6 hasta evre 4 ve 1 hasta evre 5 idi. Parkinsonlu grupta ortalama HY evresi 3.37÷1.45 idi. Parkinsonlu hasta grubunda ortalama hastalık süreleri 5.1±4.3 yıl(1-15 yıl) idi. Parkinsonlu hasta grubunun motor muayeneleri Birleşik Parkinson hastalığının değerlendirme ölçeğine göre (BPHDÖ) yapıldı. Hasta grubunda ortalama hastalık başlangıç yaşı 66±9 yıldır. Hasta grubunda motor muayene puanlarının ortalama değeri 25±8 idi (**Tablo 21**).

Tablo 21. Hasta grubunun klinik özellikleri

	Ortalama
Hastalık süresi (yıl)	5.1±4.3 (1-15)
Hastalık başlangıç yaşı	66±9
Motor muayene toplam puanı	25±8
HY evresi	3.37±1.45

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunun laboratuvar verilerini karşılaştırdık. Katılımcıların kalsiyum ve ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta grubunda fosfor değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($P<0.05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre 25 (OH) D vitamini düzeyleri daha düşük bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Osteokalsin değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Hasta grubunda ortalama PTH değeri 79.07 ± 22.33 pg/ml iken, kontrol grubunda ortalama PTH değeri 67.7 ± 30.74 pg/ml idi. Hasta grubunda ortalama PTH değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda ortalama idrar hidroksiprolin değeri 19.33 ± 10.52 pg/ml iken, kontrol grubunda ortalama idrar hidroksiprolin değeri 14.24 ± 6.08 pg/ml idi. Hasta grubunda ortalama idrar hidroksiprolin değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda ortalama prolidaz değeri 718.30 ± 94.02 pg/ml iken, kontrol grubunda ortalama prolidaz değeri 635.73 ± 110.51 pg/ml idi. Hasta grubunda ortalama prolidaz değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (**Tablo 22**).

Tablo 22. Katılımcıların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P
Ca	9.2±0.3	9.4±0.4	0.095
P	3.1±0.5	3.4±0.5	0.025
ALP	87±25	83±23	0.500
PTH	79.07±22.33	67.7±30.74	0.031
Osteokalsin	17.12±10.19	15.17±5.35	0.429
25 (OH) D	18.53±16.87	20.12±20.52	0.344
İdrar hidroksiprolin	19.33±10.52	14.24±6.08	0.043
Prolidaz	718.30±94.02	635.73±110.51	0.007

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunda vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliğini karşılaştırdık (**Tablo 23**).

Hasta grubunda 12 hastada (% 40) vitamin D eksikliği görülürken, kontrol grubunda 6 katılımcıda (% 20) vitamin D eksikliği görüldü. Gruplar arası ki-kare ile yapılan karşılaştırma vitamin D değerlerinin eksikliği istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hasta grubunda 20 hastada (% 66.7) PTH yüksekliği görülürken, kontrol grubunda 11 katılımcıda (% 36,7) PTH yüksekliği görüldü. Parkinsonlu grupta PTH yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 23. Katılımcıların D Vitamini Eksikliği ve Parathormon Yüksekliği Oranları

	Hasta	Kontrol	P
PTH > 68 pg/ml	20 (% 66.7)	11 (%36.7)	0.02
25 (OH) D < 30 pg/ml	12 (% 40)	6 (% 20)	0.091

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunun, femur total KMY, T skoru, Z skoru, lomber vertebra KMY, T skoru ve Z skoru değerleri karşılaştırıldı (**Tablo 24**). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri ve Z skoru düşük bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total T skoru anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda lomber bölgedeki KMY ölçümlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 24. Katılımcıların KMY, T ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P
F.T.KMY	0.811±0.127	0.871±0.154	0.077
F.T.T Skoru	- 1.34±0.89	- 0.68±1.08	0.012
F.T.Z Skoru	- 0.11±0.79	0.41±1.15	0.069
L 1-4 KMY	0.871±0.177	0.888±0.150	0.695
L 1-4 T Skoru	- 1.84±1.54	- 1.40±1.26	0.181
L 1-4 Z Skoru	- 0.26±1.36	0.24±1.21	0.135

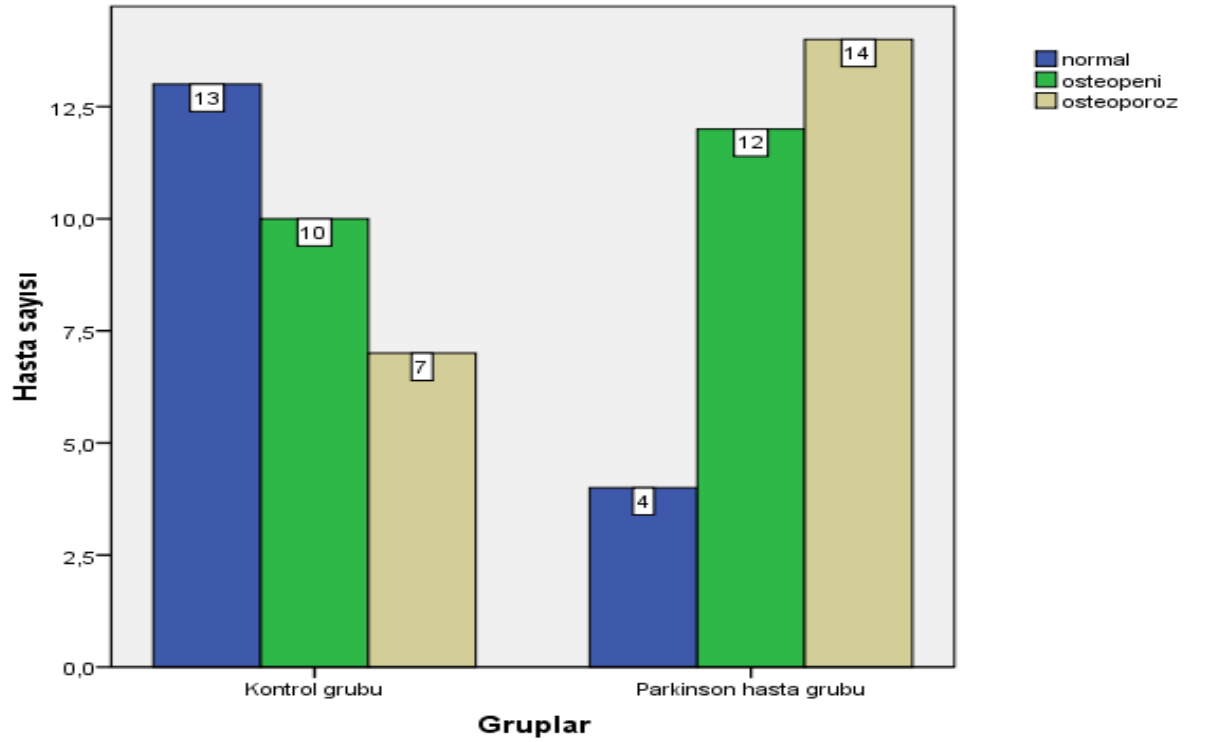
Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunu, tanısal olarak osteopeni ve osteoporoz sıklığına göre karşılaştırdık (**Tablo 25**).

Parkinsonlu hasta grubunda, 12 hastada (% 40) osteopeni, 14 hastada (% 46,7) osteoporoz görülürken, kontrol grubunda ise 10 katılımcıda (% 33,3) osteopeni, 7 katılımcıda (% 23,3) osteoporoz görüldü. Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre osteopeni ve osteoporoz sıklığının fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca hasta dağılımları grafik 1’de de görülmektedir.

Tablo 25. Katılımcıların Osteopeni ve Osteoporoz dağılımı

	Hasta	Kontrol
normal	4 (% 13.3)	13 (% 43.3)
osteopeni	12 (% 40)	10 (% 33.3)
osteoporoz	14 (% 46.7)	7 (% 23.3)

($p=0,026$)



Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun osteoporoz ve osteopeni dağılımı

Parkinsonlu grubundaki hastaları, ambule olanlar (Hoehn-Yahr Evre 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3) ve ambule olmayanlar (Hoehn-Yahr Evre 4, 5) olarak dağılımını yaptık. Hasta grubunda 23 (% 76.7) hasta ambule iken, 7 (% 23.3) hasta ambule değildi. Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlar, ambule olmayanlara göre yaşları daha küçük ve hastalık süreleri daha kısaydı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Parkinsonlu grupta ambule olanların motor muayene toplam puan ortalaması 23.00 ± 6.98 , ambule olmayanların motor muayene toplam puan ortalaması 33.71 ± 9.41 idi. Parkinsonlu hastalarda ambule olan grupta, ambule olmayan gruba göre motor muayene toplam puan ortalaması daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p < 0,05$). Parkinsonlu hastalarda ambule olmayan grupta, ambule olan gruba göre güneşe maruziyet daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p < 0,05$). Parkinsonlu hastalarda ambule olmayan grupta, ambule olan gruba göre MMT ortalaması daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Parkinsonlu Hasta Grubunun Ambulasyon Durumuna Göre Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Ambule olan hasta grubu (n=23)	Ambule olmayan hasta grubu (n=7)	P
Yaş	70.17 ± 8.45	74.29 ± 6.55	0.219
Hastalık süresi	4.83 ± 4.29	6.14 ± 4.74	0.308
Güneşe maruziyet (saat/gün)	2.13 ± 1.32	1.14 ± 0.37	0.031
Motor muayene toplam puan	23.00 ± 6.98	33.71 ± 9.41	0.004
MMT	23.96 ± 4.82	20.71 ± 8.28	0.202

Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda femur total KMY, femur total T skoru, femur total Z skoru, lomber total KMY, lomber total T skoru, lomber total Z skoru, ambule olan gruba göre düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Parkinsonlu Hasta Grubunun Ambulasyon Durumuna Göre KMY, T ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

	Ambule hasta (n=23)	Ambule olmayan hasta (n=7)	P
F.T.KMY	0.825±0.137	0.764±0.700	0.303
F.T.T Skor	- 1.23±0.98	- 1.54±0.49	0.431
F.T.Z Skor	0.06±0.80	- 0.70±0.45	0.029
L 1-4 KMY	0.881±0.175	0.840±0.192	0.624
L 1-4 T Skor	- 1.73±1.53	- 2.20±1.65	0.492
L 1-4 Z Skor	- 0.06±1.28	- 0.91±1.54	0.28

Parkinsonlu hasta grubunda ambule olan ve ambule olmayan hastaları osteopeni ve osteoporoz sıklığına göre karşılaştırdık (**Tablo 28**).

Parkinsonlu hasta grubunda ambule 9 (% 39.1) hastada osteopeni, 10 (% 43.5) hastada osteoporoz vardı. Ambule olmayan hasta grubunda 3 (% 42.9) hastada osteopeni, 4 (% 57.1) hastada osteoporoz vardı. Parkinsonlu hasta grupları arasında ambule olmayan grupta osteopeni ve osteoporoz dağılımı ambule olan gruba göre daha fazla saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p<0,05$).

Tablo 28. Parkinsonlu Hasta Grubunun Ambulasyon Durumuna Göre Osteopeni ve Osteoporoz Dağılımı

	ambule hasta grubu (n=23)	ambule olmayan hasta grubu (n=7)
Normal	4 (% 17.4)	0 (% 0)
Osteopeni	9 (% 39.1)	3 (% 42.9)
Osteoporoz	10 (% 43.5)	4 (% 57.1)

(p=0,283)

Parkinsonlu grubundaki hastalar, ambule olanları ve ambule olmayanları vitamin D değerinin eksikliği ve PTH değerinin yüksekliğine göre karşılaştırdık (**Tablo 29**).

Parkinson grubundaki ambule hastalarda 8 (% 34.8) hastada vitamin D eksikliği görülürken, ambule olmayan grupta 4 (% 57.1) hastada vitamin D eksikliği görüldü. Parkinson grubundaki ambule hastalarda 15 (%65.2) hastada PTH yüksekliği görülürken, ambule olmayan grupta 5 (% 71.4) hastada PTH yüksekliği görüldü. Ambule olmayan grupta D vitamini eksikliği ve PTH yüksekliği daha fazla olmasına rağmen, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo 29. Parkinsonlu Hasta Grubunun Ambulasyon Durumuna Göre D Vitamini Eksikliği ve Parathormon Yüksekliği Oranları

	ambule hasta grubu (n=23)	ambule olmayan hasta grubu (n=7)	P
PTH > 68 pg/ml	15 (%65.2)	5 (% 71.4)	0.76
25 (OH) D < 10 pg/ml	8 (% 34.8)	4 (% 57.1)	0.29

Parkinson hastalığı olan gruptaki hastaları düşme olup olmamasına göre karşılaştırdık. Parkinsonlu hastalardan 12 kişide son 1 yıl içinde düşme gözlenirken, 18 kişide düşme gözlenmedi. Parkinson'lu gruptaki düşme olan hastaların yaş ortalaması düşme olmayanlara göre daha fazla bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Her iki grup arasında hastalık süresi açısından farklılık saptanmadı. Parkinson'lu gruptaki düşme olan hastaların MMT ortalaması düşme olmayanlara göre daha düşük bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Düşme olan grupta femur total KMY, femur total T skor, lomber KMY, lomber T skor ve lomber Z skorları düşme olmayan gruba göre daha düşük bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Femur total Z skoru açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (**Tablo 30**).

Tablo 30. Düşme olan ve olmayan parkinsonlu hastaların verilerinin karşılaştırılması

	Düşme var (n=12)	Düşme yok (n=18)	P
Yaş	73±7	69±8	0.068
Hastalık süresi	5.1±4.8	5.1±4.1	0.973
HY Evresi	2.78±1.30 (1-4)	4.25±1.21(1-5)	0.008
MMT	22.33±3.67	23.78±6.93	0.515
F.T.KMY	0.811±0.126	0.812±0.131	0.849
F.T.T Skor	- 1.29±0.83	- 0.13±0.96	0.899
F.T.Z Skor	- 0.23±0.81	- 0.38±0.80	0.497
L 1-4 KMY	0.843±0.179	0.890±0.177	0.459
L 1-4 T Skor	- 2.07±1.54	- 1.68±1.56	0.641
L 1-4 Z Skor	- 0.573±1.42	- 0.06±1.32	0.471

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı (PH) genetik ve çevresel faktörlerin ortaklaşa neden olduğu beyinde substansia nigradaki dopaminerjik nöron harabiyetine bağlı gelişen motor ve motor olmayan bulguların bir arada bulunabildiği ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (29). PH' da en fazla özürülük yaratan ve tedavisi en zor olan bulgu ise postural denge bozukluğudur. Denge bozukluğu özellikle modifiye Hoehn Yahr (HY) evre 3' ten itibaren gelişir ve postural reflekslerin kaybolmasına bağlı olarak hastalar düşmeye başlar (36). PH' da düşmeler sık görülmektedir (63). PH olanlarda postural instabilite, bradikinezi, rijidite ve postural hipotansiyon varlığı düşmeleri ve dolayısıyla kırıkları arttırmaktadır (207). Düşmeler için risk faktörleri ekstrensek ve intrensek olmak üzere 2'ye ayrılabilir. İntrensek faktörler (ileri yaş, kronik hastalık varlığı, kas güçsüzlüğü, denge ve duruş bozuklukları, kognitif bozukluk) hasta ile ilişkilidir; ekstrensek faktörler ise ilaç kullanımı, çevresel faktörler ve aktivitelerle ilişkilidir (208). Düşmeler çeşitli yaralanmalara ve kırıklara yol açabilir (209). Bu durum sonunda hastalar tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler. Ayrıca hastaların ileri yaşta olması, hareket güçlüğü bulunması ve zaman içinde oluşan beslenme sorunları nedeniyle osteoporoza (OP) yatkınlık oluşabilmektedir (198).

Suzan ve arkadaşlarının yaş ortalaması 67,5 olan 82 parkinsonlu hasta (43 erkek, 39 kadın) ve yaş, cinsiyet, VKİ açısından benzer özelliklerde 68 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada (210); parkinson hastalığı olan gruptaki 29 hastada (%35) osteoporoz ve 34 hastada ise (%41) osteopeni bulmuşlardır. Bu çalışmada femur boyun ve lomber 1-4 vertebra KMY, T ve Z skorları parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada parkinson hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre serum kalsiyum, D vitamini düzeyinde anlamlı düşüklük ile ALP, idrar N terminal telopeptit seviyelerinde anlamlı yükseklik olduğu saptanmıştır.

KMY ile D vitamini ve iyonize kalsiyum arasında anlamlı pozitif korelasyon; KMY ile HY evresi ve hastalık süresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada parkinson hastalarının ortalama hastalık süresi $6,5 \pm 3.5$ yıl, motor muayene puan ortalaması 24.3 ± 5.9 ve ortalama HY evresi 3.0 ± 0.5 olarak bulunmuştur. 46 hastada son 12 ay içinde düşme öyküsü ve 33 hastada kırık öyküsü saptanmış. Bizim yaptığımız çalışmada parkinsonlu hasta grubundan 12 kişide (% 40) osteopeni ve 14 kişide (% 46,7) osteoporoz tespit edilmiştir. Hastaların motor muayene puan ortalaması 25.0 ± 8.0 ve ortalama HY evresi 3.37 ± 1.45 idi. Parkinsonlu grupta kontrol grubuna göre serum kalsiyum ve D vitamini daha düşük bulundu, ALP daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olması, ortalama HY evresinin ve motor muayene puan ortalamasının daha fazla olması nedeniyle osteoporoz oranını daha fazla bulmuş olabiliriz. Bu da ileri yaş ve immobilizasyonun osteoporoz sıklığını arttığını desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda femur KMY değeri, T ve Z skoru parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Lomber bölgede ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Parkinson hastalığında aksiyel mobilitede azalma olur (195). Dolayısıyla lomber omurgada KMY değerinde azalma beklenen bir bulgudur. Literatürde parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre lomber omurganın daha fazla etkilendiğini gösteren çalışma mevcuttur (211). Femur KMY değeri ise daha çok rijidite, bradikinezi, yürüme bozukluklarından etkilenmektedir (196). Lomber bölgede bulunan daha yüksek KMY sebebi; incelenen hastaların ileri yaşlar sebebiyle lomber bölgedeki osteofitik değişiklikler, faset eklem osteoartriti, intervertebral disk dejenerasyonu ve skolyoz olabilir (176). Yapılan pek çok çalışmada lomber bölgedeki dejeneratif değişikliklerle hatalı yüksek KMY ölçümleri arasında bir ilişki bildirilmiştir (212).

Gürer ve arkadaşlarının 23'ü osteoporotik, 44'ü osteopenik olan 67 postmenopozal ve 23 premenopozal olgu ile yapmış oldukları çalışmada (213) ; kemik mineral yoğunluğu dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile lomber omurga (L2-L4) ve femur boynundan ölçülmüş ve T skorları belirlenmiştir.

Kemik yapım göstergeleri olarak alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin; kemik yıkım göstergeleri olarak da tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) ve C-Telopeptid (CTX) serum seviyeleri belirlenmiştir. Premenopozal olgular kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Osteoporotik olan 23 olgunun yaş ortalaması 61,1, osteopenik olan 44 olgunun yaş ortalaması 58,9 ve premenopozal gruptaki 23 olgunun yaş ortalaması ise 30,9 bulunmuş. Kan kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından üç grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş. Kemik yapım göstergelerinden ALP üç grupta da anlamlı farklılık gösterirken, osteoporotik grupta en yüksek düzeye sahip bulunmuş. Osteokalsin düzeyleri osteoporotik olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiş. Osteopenik ve osteoporotik olanlar arasında ise osteokalsin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Osteoporotik grubun CTX değerleri osteopenik grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. TRAP ise postmenopozal osteoporoz ve osteopeni olan gruplarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş, osteoporotik ve osteopenik olanlar arasında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir. Düşük KMY'si olan hastalarda hem kemik yapım hem de yıkım göstergeleri artmış olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre osteoporoz ve osteopeni sıklığı artmış bulduk. Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum kalsiyum düzeyini daha düşük bulduk, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre fosfor düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Yine bizim çalışmamızda hasta grubunda ALP ve osteokalsin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu çalışmaların ışığında osteopeni ve osteoporozu olan olgularda kemik yapım ve yıkım parametrelerinin artmış olması beklenen bir bulgudur.

Van den Bos ve arkadaşlarının erken evre parkinson hastalarında osteoporoz prevalansı ve kemik kaybı ile ilişkili risk faktörlerini araştırmak için yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada (214); yaş ortalaması 64,1 olan 186 ambule parkinson hastası (%71 erkek) ve yaş ortalaması 63,3 olan 802 kişilik kontrol grubu (%50 erkek) karşılaştırılmıştır. HY evresine göre hastalık şiddeti, UPDRS motor puanı, hastalık süresi ve yürüme hızı gibi değişkenler değerlendirilmiştir.

Katılımcıların mevcut ve geçmişte kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol alışkanlıkları, diyet, güneş ışığı maruziyeti sorgulanmıştır. Parkinson hastalarında osteoporoz ve osteopeni sıklığı % 53,2 (% 41.4 osteopeni, % 11.8 osteoporoz) olarak bulunmuş. Kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi ve düşük vitamin D düzeyinin kalça ve lomber omurga KMY ile anlamlı ilişkili olduğu gözlenmiş. Fiziksel aktivite düzeyi de kalça KMY ile ilişkili bulunmuştur. Diğer faktörler ile KMY arasında ilişki gözlenmemiştir. Parkinson hastalarının % 56.2' sinde ve kontrol grubunun % 43.2' sinde vitamin D eksikliği saptanmış. Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre ortalama vit D düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiş. Erken evre parkinson hastalarının yarıdan fazlasında anormal KMY saptanmış. testesteron düzeyinin kalça ve lomber omurga KMY ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada parkinsonlu hasta grubundan 12 kişide (% 40) osteopeni ve 14 kişide (% 46,7) osteoporoz tesbit edildi. Hastaların UPDRS motor puan ortalaması 24.3 ± 5.9 ve ortalama HY evresi 3.37 ± 1.45 idi. Bizim çalışmamızda hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T ve Z skoru anlamlı derecede düşük bulundu. Fakat lomber vertebra KMY değeri, T ve Z skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunun % 40'ında ve kontrol grubunun % 20'inde vitamin D eksikliği saptandı. Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre ortalama vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu gözlendi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Van den Bos ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sadece ambule parkinson hastaları alınmış olup bizim çalışmamızda hem ambule hem de ambule olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu nedenle bizim çalışmamızda osteoporoz sıklığının daha fazla olduğu gözlendi. Bizim çalışmamızda Van den bos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre vitamin D eksikliği oranlarını daha düşük bulmamızın nedeni vitamin D eksikliği için laboratuvar referans değerlerinin farklı olması olabilir (Van Den Bos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada vitamin D düzeyinin 50 nmol/l'nin altında olması vitamin D eksikliği olarak kabul edilmekte iken bizim çalışmamızda 30 nmol/l'nin altı vitamin D eksikliği olarak kabul edilmiştir).

Wood ve arkadaşlarının parkinson hastalığı olan kişilerde düşme riski ile ilgili yaş ortalaması 74.7 olan 109 parkinson hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada (215); hastalık süresi, son 1 yıl içinde olan düşme sayısı ve kullandığı ilaçlar dahil olmak üzere demografik veriler toplanmış. UPDRS, modifiye HY ölçeği, MMT, geriatrik depresyon ölçeği kullanılarak hastaların fiziksel ve mental fonksiyonları ile birlikte hastalık aktivitesi değerlendirilmiş, görme, kardiyovasküler ve otonom fonksiyon değerlendirmesi ve KMY ölçümünü de içeren multidisipliner bir değerlendirme yapılmıştır. 109 hastadan 52'si (% 47.7) erkek, ortalama hastalık süresi 3 yıl (1–31) ve ortalama HY evresi 2.0 (1.0–4.0) olarak raporlanmıştır. Hastalar prospektif olarak 1 yıl boyunca takip edilmiştir. 1 yıllık takip süresi içinde 69 (% 68.3) hastada 1 kez düşme gözlenmiştir. 51 (% 50.5) hastada 1 yıl içinde en az 2 kez düşme gözlenmiş ve bu tekrarlayan düşme olarak tanımlanmıştır. Toplam düşme sayısı 585 olarak bulunmuştur (ortalama 3 kez). Düşme olan hastalarda olmayanlara göre hastalık süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir. Hastalık şiddeti ve kognitif bozukluk ile düşme riski arasında güçlü birliktelik gözlenmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada parkinsonlu hastalardan 12 (% 40) kişide son 1 yıl içinde düşme gözlenirken, 18 (% 60) kişide düşme gözlenmedi. Parkinson hastalığı olan kişilerin yaş ortalaması 71 olarak bulundu. Parkinson'lu gruptaki düşme olan hastaların yaş ortalaması düşme olmayanlara göre daha fazla bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grup arasında hastalık süresi açısından farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda düşme olan grubun ortalama HY evresi 4.25 ± 1.21 , düşme olmayan grubun ortalama HY evresi 2.78 ± 1.30 olarak bulundu. Bu da parkinson hastalığı şiddeti arttıkça düşme sıklığının arttığını göstermektedir. Düşme olan grupta MMT ile değerlendirilen demans oranının düşme olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızda parkinson hastalarında düşme oranının daha az bulunmasının hasta sayısının daha az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Namiduru ve arkadaşlarının postmenapozal osteoporozda serum prolidaz aktivitesini araştırmak ve diğer kemik markerleri ile ilişkisini değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmada (216); osteoporozu olan 31 postmenapozal kadından oluşan hasta grubu (yaş ortalaması 57.2) ve osteoporozu olmayan 30 postmenapozal kadından oluşan kontrol grubu (yaş ortalaması 55.2) karşılaştırılmış.

İdrar deoksipiridinolin, serum kalsiyum, kreatin, fosfor, ALP, PTH ve prolidaz aktivitesi ölçülmüş. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, menapoz zamanı ve menapoz süresi arasında anlamlı farklılık bulunmazken, vücut kitle indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Serum prolidaz aktivitesi osteoporozu olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Postmenapozal osteoporotik grupta idrar deoksipiridinolin/kreatin oranı ve serum fosfor düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş. Fakat ALP, serum Ca, PTH, idar Ca düzeyi açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada parkinson hastalığı olan hasta grubu ve yaş olarak benzer özellikte sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış olup, hasta grubunda osteoporoz sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. VKİ hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmasına karşı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında serum Ca düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu. Serum PTH ve prolidaz düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Hasta grubunda serum ALP değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. parkinson hastalarında azalmış mobilite, hiperhomosisteinemi, düşük VKİ ve azalmış kas gücüne bağlı olarak osteopeni/osteoporoz sıklığında artma meydana gelmektedir. Ayrıca kemik metabolizmasının artmasına bağlı olarak kemik yapım ve yıkım markerlerinin serum düzeyi de artmış bulunabilir.

Daniel ve arkadaşlarının 2012 yılında idiopatik parkinson hastalığı tanısı olan 18-90 yaş arası 36 erkek ile yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada (217); kısa hastalık süresi (5 yıldan az) ve uzun hastalık süresi (5-10 yıl arası) olan erkek parkinson hastaları kemik sağlığı ve KMY açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların % 72'sinde osteopeni veya osteoporoz saptanmış. 5 yıldan az hastalık süresi olan grupta % 58.8 ve 5-10 yıl arası hastalık süresi olanlarda % 84.2 oranında osteopeni veya osteoporoz saptanmış. Hastalık süresi 5 yıldan az ve 5-10 yıl arası olan parkinson hastaları arasında lomber omurga KMY ve femur boyun KMY arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 53-85 yaş arası 30 parkinson hastasından 26'sında (% 86.7) osteopeni veya osteoporoz saptandı. Parkinsonlu ambule ve non ambule olan hastaların lomber KMY ve femur total KMY değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Kamanlı ve arkadaşlarının nöroloji polikliniğine başvuran yaş ortalaması 66.2 olan 24 ambule parkinson hastası (12 erkek, 12 kadın) ve yaş ortalaması 63.4 olan 31 sağlıklı kontrol grubu (13 erkek, 18 kadın) ile yapmış oldukları çalışmada (218); hasta ve kontrol grubunda serum Ca ve P düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Kontrol grubunda ALP düzeyi normal sınırlar içinde bulunmuş, hasta grubundan 2 kişide ALP düzeyi yüksek bulunmuştur. Sağ el bilek KMY, L2-L4 vertebra KMY ve femur boynu KMY açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kadın hastalarda sağ el bilek KMY ve femur boynu KMY kadın kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuş fakat erkek hasta ve erkek kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Parkinson hastalığı olan grupta hastalık süresi ve HY evresi ile sağ el bilek KMY, femur boynu KMY ve torakanterik KMY arasında anlamlı negatif ilişki saptanmış, fakat HY evresi ile L2-L4 vertebra KMY arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastaların ortalama hastalık süresi 4.6 ± 4.1 yıl ve ortalama HY evresi 3.04 ± 0.69 bulunmuş. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmamış. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda sigara ve alkol kullanım öyküsü, kırık öyküsü bulunmamaktaymış. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada yaş ortalaması 71 olan 30 parkinson hastası (23 ambule ve 7 non-ambule) ve yaş ortalaması 69 olan 30 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış olup, hasta ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun ortalama HY evresi 3.37 ± 1.45 , ortalama hastalık süresi 5.1 ± 4.3 yıl(1-15) idi. Katılımcıların kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta grubunda fosfor değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Hasta grubunda ALP değerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T ve Z skoru düşük bulundu. Lomber KMY, T ve Z skorları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre osteoporoz sıklığının anlamlı derecede artmış olduğu görüldü.

Lomber bölgede bulunan daha yüksek KMY'nin sebebi incelenen hastaların ileri yaşta olması sebebiyle lomber bölgedeki osteofitik değişiklikler, faset eklem osteoartriti, intervertebral disk dejenerasyonu ve skolyoz olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hem ambule hem de ambule olmayan Parkinson hastalarını çalışmaya dahil ettiğimizden dolayı hasta grubunda KMY daha düşük bulunmuştur. Çünkü ambule olmayan parkinson hastalarında immobilizasyona bağlı kemiğe yüklenme azalmakta, güneş ışığı maruziyeti azalmakta ve beslenme sorunları nedeniyle diyetle kalsiyum ve D vitamini alımı kısıtlanarak osteoporoz daha sık görülmektedir.

Schneider ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada (202) 65 yaş üstü ambulatuar 72 kadın parkinson hastası ve parkinson hastalığı tanısı olmayan 8032 kadın kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Parkinson hastalığı olan kadınlarda kontrol grubuna göre femur boyun KMY ve kalça KMY anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 9 yıllık takip süresinde parkinson hastalığı olan kadınların 11'inde (17 %) ve parkinson hastalığı olmayan kadınların 839'unda (11 %) en az bir kez kalça kırığı yaşanmıştır. Parkinson hastalığı olan kadınlarda kalça kırığı riski parkinson hastalığı olmayanlara göre 2,6 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada yürüme hızı ve sandalyeden kalkma zamanı da değerlendirilmiş ve hasta grubunda kontrol grubuna göre bu değerler daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hasta grubunda femur total KMY kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu durum parkinson hastalarında azalan hareket ile KMY'nin azaldığını göstermektedir.

Fink ve arkadaşlarının (209) kemik kaybı ve kırık riski ile parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları prospektif kohort çalışmasında 65 yaş üstü 46 erkek parkinson hastası ve 5891 parkinson hastalığı tanısı olmayan erkek kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Parkinson hastalığı olan erkekler kontrol grubuna oranla daha ileri yaşta ve KMY daha düşük bulunmuş. Yaşa göre ortalama yıllık kalça kemik kaybının parkinson hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiş ve omurga dışı kırık riski parkinson hastalığı olan grupta 2,4 kat artmış bulunmuş. Parkinson hastalığı artmış kemik kaybı, kırık riski ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda son bir yıl içinde 12 hastada (% 40) düşme hikayesi mevcutken, kontrol grubunda ise 4 kişide (% 13,3) düşme hikayesi vardı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T ve Z skoru daha düşük bulundu. Fakat lomber bölgedeki KMY ölçümlerinde anlamlı bir farklılık yoktu. Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre osteopeni ve osteoporoz sıklığının artmış olduğu görüldü. Parkinson hastalarında immobilizasyon, beslenme sorunları ve güneş ışığına yeterince maruz kalamama nedeniyle kemik kaybı artmıştır. Ayrıca parkinson hastalarında osteoporoz riskinin artmış olması ve denge sorunları nedeniyle düşme sıklığının artmış olmasına bağlı kırıklar daha sık görülmektedir.

Kamide ve arkadaşlarının yaş ortalaması 67,3 olan 14 ambule parkinson hastası (9 erkek, 5 kadın, ortalama hastalık süresi 7.2÷5.5) ile yapmış oldukları çalışmada (219); ambulatuar parkinson hastalarında KMY ve fiziksel performans arasındaki ilişki araştırılmıştır. UPDRS, HY ölçeği, fiziksel performans, alt ekstremita kas gücü ve 10 metre yürüme zamanı ölçülmüştür. T skoru ile UPDRS motor puanı, alt ekstremita kas gücü ve 10 metre yürüme zamanı arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Hastalık şiddetinin artması, zayıf alt ekstremita kas gücü ve yavaş yürüme hızı azalmış KMY ile ilişkili bulunmuştur. T skoru ile vücut ağırlığı ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, hastalık şiddetinin artması ve alt ekstremita kas gücünün zayıf olmasının ambulatuar parkinson hastalarında azalmış kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle ambulatuar parkinson hastalarında kalça kırığını önlemek için, UPDRS motor puanı ve alt ekstremita kas gücü değerlendirilmesi klinik açıdan yararlı olabilir.

İyidoğan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada (220); kemik yapım ve yıkım parametreleri olarak kabul edilen osteokalsin, ALP, tartarat dirençli asit fosfatazın (TR-ACP) menapoza ve cinsiyete bağlı olan değişimlerini incelemek, prolidaz 1'in serumdaki aktivitesinin kemik yıkım göstergesi olarak kabul edilip edilemeyeceğini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmaya yaş ortalaması 29 olan 11 premenapozal kadın, yaş ortalaması 49 olan 16 postmenapozal kadın ve yaş ortalaması 30 olan 9 erkek dahil edilmiştir.

Osteokalsin düzeylerinde üç grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş, ALP düzeylerinin ise erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) aktivitesinde ise erkeklerden oluşan grupta premenapozal gruba göre, postmenapozal grupta erkek grubuna ve premenapozal gruba göre anlamlı derecede yükseklik gözlenmiş. Serum prolidaz 1 düzeyinde postmenapozal grupta premenapozal gruba göre anlamlı derecede yükseklik gözlenmiş. Yine prolidaz 1 düzeyinde postmenapozal grupta erkek grubuna göre yükseklik olduğu gözlenmiş fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada prolidaz 1 aktivitesinin postmenapozal dönemdeki kadınlarda premenapozal kadınlara göre artış göstermesinin menapoz sonrası oluşan kemik yıkımıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda parkinson hastalığı olan grupta ALP ve osteokalsin değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulundu. Hasta grubunda ortalama serum prolidaz değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu da parkinson hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre artmış kemik yıkımı nedeniyle prolidaz düzeyinin arttığını desteklemektedir.

Bezza ve arkadaşlarının parkinson hastalığında osteoporoz sıklığını ve risk faktörlerini tespit etmek için, yaş ortalaması 60 olan 52 idiopatik parkinson hastası (36 erkek, 16 kadın) ve yaş ortalaması 59,6 olan 52 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada (211); katılımcıların yaşam tarzı, sigara içme alışkanlığı, fiziksel aktivite düzeyi, kalsiyum tüketimi, güneş ışığı maruziyeti, vitamin ve ilaç kullanımı sorgulanmış, ortalama günlük diyet kalsiyumu ve VKİ her birey için hesaplanmıştır. PH şiddeti HY ölçeği kullanılarak değerlendirilmiş, KMY DEXA ile ölçülmüştür. Serum osteokalsin, C terminal telopeptit (CTx) ve PTH düzeyleri ölçülmüş. Hastaların ortalama HY evresi 2.0 ± 1 [1–4] ve ortalama hastalık süresi 4.9 ± 4.5 yıl [0.2–17] olarak bulunmuş. Cinsiyet ayrımı olmaksızın tüm hasta grubu içinden 9 hastada (% 17.3) osteoporoz, 28 hastada (% 53.8) osteopeni; erkek hastalardan 4 kişide (% 11.1) osteoporoz, 20 kişide (% 55.5) osteopeni; kadın hastalardan 5 kişide (% 31.3) osteoporoz, 8 kişide (% 50) osteopeni saptanmış. Kadın hastaların sadece 3 tanesinde (% 18) normal KMY saptanmış.

Hem kadın hem erkek parkinson hastaları için yüksek HY evresi, diyetle düşük kalsiyum alımı ve azalmış güneş ışığı maruziyeti ile düşük KMY arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. KMY ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir, ayrıca yaş, hastalık şiddeti ve osteokalsin serum düzeyi ile KMY arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hasta grubunda güneş ışığı maruziyetinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Serum osteokalsin ve PTH değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T ve Z skoru daha düşük bulundu. Ancak lomber bölgedeki KMY ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Parkinsonlu grupta, 12 hastada (% 40) osteopeni, 14 hastada (% 46,7) osteoporoz görülürken, kontrol grubunda ise 10 katılımcıda (% 33,3) osteopeni, 7 katılımcıda (% 23,3) osteoporoz görüldü. Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre osteopeni ve osteoporoz sıklığının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlendi. PH olanlarda osteoporoz ve osteopeni sıklığı artmıştır ve bu durum hastalık şiddetinin artması, güneş ışığına maruziyetin azalması ve diyetle kalsiyum alımının azalması ile ilişkili görülmektedir. PH olanlarda osteoporoz ve düşme sıklığının artmış olması kırıklar için başlıca risk faktörleridir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmaya göre hasta grubunda osteoporoz sıklığını daha fazla bulmamızın nedeninin hasta grubunun yaş ortalamasının ve ortalama HY evresinin daha fazla olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Wood ve arkadaşlarının parkinson hastalığında osteoporoz sıklığını araştırmak için yaptıkları klinik kohort çalışmasında (195); yaş ortalaması 75 olan (54-92 yaş arası) ve % 91'i ambule olan 105 parkinson hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara UPDRS, HY ölçeği, MMT, tinetti ölçeği uygulanmış ve KMY değerlendirilmiştir. Hastalardan 51'i (% 49) erkek, 54'ü (% 51) kadın, ortalama hastalık süresi 3 yıl (0-31 yıl arası), toplam UPDRS skoru ortalaması 33 (8-64 puan arası) ve ortalama HY evresi 2.0 (1.0-4.0 arası) olarak bulunmuş. Tüm hasta grubundan 44 hastada (% 41.9) osteoporoz ve 36 hastada (% 34.4) osteopeni saptanmış. Erkek hastalardan 10'unda (% 19.6) osteoporoz ve 21'inde (% 41) osteopeni gözlenmiştir.

Kadın hastalardan 34'ünde (% 63) osteoporoz ve 15'inde (% 28) osteopeni saptanmış. Kadın hastalardan sadece 5 kişide (% 19.6) normal KMY saptanmış. Tüm cinsiyetleri içeren hasta grubu için artan yaş, yüksek geriatrik depresyon skoru, yüksek HY evresi ve tinetti skoru artışı ile osteoporoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastalık süresi ve kadın cinsiyet ile osteoporoz arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuş. PH olan kadınlarda osteoporoz sıklığı PH olan erkeklere göre 7 kat fazla bulunmuştur. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada cinsiyete bakılmaksızın 12 hastada (% 40) osteopeni, 14 hastada (% 46,7) osteoporoz görüldü. Hasta grubunda 23 (% 76.7) hasta ambule iken, 7 (% 23.3) hasta ambule değildi. Ambule olmayan hasta grubunda osteopeni ve osteoporoz sıklığının ambule hastalara göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda MMT kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü.

Fernandez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (221); yaş ortalaması 67.3 olan (57–79 yaş arası) 22 parkinson hastası (12 kadın, 12 erkek) ve yaş ortalaması 66.7 olan 104 sağlıklı kontrol grubu (44 kadın, 44 erkek) karşılaştırılmıştır. Toplam vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kitlesi, kemik mineral içeriği (BMC) ve KMY değerlendirilmiş. Tüm katılımcıların serum kalsiyum, fosfor, ALP, 25(OH)D, üriner kalsiyum ve üriner kreatin düzeylerine bakılmış. Ortalama hastalık süresinin kadınlarda 6.7 ± 3.9 yıl ve erkeklerde 6.6 ± 5.6 yıl olduğu gözlenmiş. Kadın hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKİ, vücut yağ kütlesi ve KMY nin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiş. Tüm hastalarda serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuş. Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin < 20 ng/ml olarak kabul edilmiş. 14 hastada (% 64) D vitamini eksikliği saptanmış. Buna ek olarak parkinson hastalığı olan kadınlarda parkinson hastalığı olan erkeklere göre 25(OH)D seviyeleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuş (kadınlarda 15.2 ± 6.1 ng/ml ve erkeklerde 23.6 ± 9.3 ng/ml). 25(OH)D ile kemik mineral içeriği arasında anlamlı pozitif ilişki gözlenmiş. PH olan kadınlarda bulunan azalmış kemik kütlesi düşük 25(OH)D düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre VKİ değerleri düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Katılımcıların kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta grubunda ALP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre 25 (OH) D vitamini ve fosfor düzeyleri daha düşük bulundu. Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın hasta grubunda 12 hastada (% 40) vitamin D eksikliği görüldü. Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin < 30 ng/ml olarak kabul edildi, bu nedenle diğer çalışmaya oranla daha az vitamin D eksikliği gözlemlendi. Bu çalışmalara bakılarak PH da azalmış KMY'nin vitamin D eksikliği ve immobilizasyonla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Sato ve arkadaşlarının parkinson hastalarında immobilizasyon ile ilişkili hiperkalseminin kemik metabolizması üzerine etkilerini araştırmak için 65 yaş üstü, ambule olmayan 142 parkinson hastası ve yaş olarak benzer özellikte 99 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada (200); serum 25(OH)D, iyonize kalsiyum, PTH ve üriner deoksipiridinolin düzeyleri ölçülmüş. Vitamin D eksikliği serum 25(OH)D konsantrasyonunun < 10 ng/mL olması olarak tanımlanmıştır. Hastaların UPDRS motor puanı değerlendirilmiş, diyet özellikleri ve güneş ışığı maruziyeti sorgulanmıştır. Ortalama hastalık süresi 6.2 yıl, ortalama HY evresi 3.3 ve UPDRS motor puan ortalaması 47.7 bulunmuştur. Parkinson hastalığı olan gruptan 119 kişide (% 84) ve kontrol grubundan 4 kişide (% 4) haftada 15 dakikadan daha az güneş ışığı maruziyeti olduğu gözlemlenmiştir. Hasta grubundan 121 kişide (% 85) ve kontrol grubundan 8 kişide (% 8) günlük D vitamini alımının önerilen miktarın altında olduğu gözlemlenmiştir (<100 IU). Parkinson hastalığı olan kişilerde serum iyonize kalsiyum düzeyleri yüksek bulunmuş ve serum kalsiyum düzeyi ile UPDRS motor puanı arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Gözlenen hiperkalsemi immobilizasyon ile ilişkili kemik erimesi olduğunu ortaya koymuştur. Hastalarda kontrol grubuna oranla serum 25(OH)D vitamini anlamlı derecede daha düşük bulunmuş. Hastalarda idrar deoksipiridinolin konsantrasyonu ve serum PTH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulunmuş. Serum kreatin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiş. Parkinson hastalarında KMY ve T skoru kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. KMY ile 25(OH)D arasında pozitif korelasyon, KMY ile PTH arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Serum iyonize kalsiyum düzeyleri ile UPDRS motor puanı ve hastalık süresi arasında negatif ilişki; üriner deoksipiridinolin arasında pozitif ilişki gözlemlenmiş, fakat 25(OH)D veya PTH ile ilişki gözlemlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum düzeyi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Hasta grubunda serum 25(OH)D vitamin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre vitamin D eksikliğinin daha sık olduğu gözlendi. Hasta grubunda ortalama PTH değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T ve Z skoru düşük bulundu, fakat lomber bölgedeki KMY ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta grubunda 23 (% 76.7) hasta ambule iken, 7 (% 23.3) hasta ambule değildi. Parkinsonlu hasta grupları arasında ambule olmayan grupta osteopeni ve osteoporoz oranı ambule olan gruba göre daha fazla bulundu. Parkinsonlu grupta ambule olmayan hastalarda vitamin D eksikliğinin ambule olan hastalara göre daha sık olduğu gözlendi.

İmmobilizasyon osteopeni ve osteoporozun bilinen bir nedenidir, ancak patofizyolojisi net değildir. İmmobilizasyonun artmış kemik döngüsü nedeniyle hiperkalsemiye yol açtığı ve bu kalsiyum artışının böbrekte 25(OH)D'nin 1-alfa hidroksilasyonunu baskıladığı düşünülmektedir. İmmobilizasyon ile ilişkili bir başka önemli faktör de güneş ışığına maruziyetin azalması sonucu oluşan 25(OH)D eksikliğidir. Yetersiz güneş ışığı maruziyeti ve yetersiz beslenme parkinson hastalarındaki vitamin D eksikliğini açıklamaktadır. PH olan kişilerin çoğunluğunda yutma bozukluğu ve mide boşalmasının gecikmesine bağlı hafif-orta düzeyde beslenme bozukluğu gözlenmektedir. Parkinson hastalarında çoklu ilaç kullanımının da kırık riskini artırdığı düşünülmektedir. Beslenme bozukluğunun yol açtığı folik asit ve B 12 vitamini eksikliği plazma homosistein düzeyini artırmaktadır ve kollajen çapraz bağlanmasının bozulmasına yol açarak KMY den bağımsız bir mekanizma ile kırık riskini artırmaktadır.

Torsney ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta analiz çalışmasında (222); parkinson hastalığı ile KMY, osteoporoz ve kırık riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre lomber vertebra, femur boynu ve kalça KMY anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kadın parkinson hastalarında erkek parkinson hastalarına göre osteopeni ve osteoporoz riski daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmaya göre parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre osteoporoz riski 2.61 kat daha yüksek bulunmuş. Yine PH olan kişilerde kırık riski de 2.28 kat artmış bulunmuş. Bu sistematik metaanaliz çalışmasının sonucuna göre PH olan kişiler sağlıklı kontrollere göre osteopeni ve osteoporoz açısından daha yüksek riske sahiptir, ayrıca kadın hastalarda risk erkek hastalara göre daha fazladır. PH olan kişiler daha düşük KMY ye sahiptir ve kırık riski artmıştır.

Sato ve arkadaşlarının parkinson hastalarında güneş ışığı maruziyetinin KMY'nu koruma ve kalça kırığı sıklığını azaltma etkisi üzerine yapmış oldukları prospektif çalışmada (223); 65 yaş üstü ambulator parkinson hastaları düzenli güneş ışığı maruziyeti olanlar (n= 162) ve olağan yaşam tarzı olanlar (n= 162) olmak üzere iki kategoriye ayrılarak 2 yıl boyunca izlenmiş. 2 yıllık izlem süresi boyunca tüm katılımcıların kalça kırığı görülme sıklığı değerlendirilmiş. Katılımcıların serum iyonize kalsiyum, 25(OH)D ve PTH düzeylerine bakılmış. Başlangıçta her iki grupta da güneş ışığı yoksunluğu nedeniyle vitamin D eksikliği ve kompensatuar hiperparatroidizm gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ, UPDRS motor puanı, kas gücü, düşme insidansı, hastalık süresi, güneş ışığı maruziyeti, diyetle vitamin D alımı, KMY ve kemik metabolizması biyokimyasal markerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. KMY düzenli güneş ışığına maruz kalan grupta % 3.8 artmış, olağan yaşam tarzı olan grupta ise % 2.6 azalmıştır. Serum 25(OH)D düzeyinin düzenli güneş ışığı maruziyeti olan grupta 27 nmol/L den 52 nmol/L ye kadar değişen oranda arttığı gözlenmiştir. Normal yaşam tarzı olan grupta 11 hastada ve düzenli güneş ışığı alan grupta 3 hastada kalça kırığı olduğu gözlenmiş (risk 2.4 kat). Bu çalışmanın sonucuna bakılarak düzenli güneş ışığı maruziyetinin vitamin D eksikliğini azaltarak ve KMY'nu artırarak kalça kırığı riskini azalttığı sonucuna varılabilir. Yine bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak ambule olmayan parkinson hastalarında ambule parkinson hastalarına ve kontrol grubuna oranla güneş ışığı maruziyetinin anlamlı derecede daha düşük olduğu ve buna sekonder osteopeni ve osteoporoz sıklığının artmış olduğu gözlendi.

İnvernizzi ve arkadaşlarının parkinson hastalığı ile kemik kaybı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapmış oldukları bir çalışmada (197); parkinson hastalarında azalmış KMY, artmış düşme riski ve artmış kırık riski gözlenmiştir.

Osteoporoz ve osteopeni parkinson hastalığı olan kadınların % 91'ini, erkeklerin % 61'ini etkileyen parkinson hastalarında çok sık görülen bir durumdur. Kadın cinsiyet, hastalık süresi ve şiddeti, ileri yaş ve düşük VKİ de osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur. Parkinson hastalığı olan kişilerde vitamin D takviyesi ve bifosfonatlar vertebra dışı kırıkları azaltmada etkilidir. Parkinson hastalığı olan tüm kişilerde KMY değerlendirmesi düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda parkinson hastalarında düşme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Femur total KMY değeri, T ve Z skoru parkinson hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulundu, lomber vertebra KMY değeri, T ve Z skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Song ve arkadaşlarının 107 ambule parkinson hastası ve 100 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları prospektif çalışmada (196); katılımcıların vitamin D, PTH düzeyi ve KMY değeri ölçülmüş, UPDRS ve HY ölçeği uygulanmıştır. Parkinson hastalığı olan grupta hem femur boynu hem de lomber vertebra KMY değerleri, T ve Z skorları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş. Parkinson hastalarında görülen KMY azalması femur boynunda L1-4 vertebradan daha şiddetli bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada femur boyun kemik mineral yoğunluğu ve T skoru Hoehn-Yahr skalasına göre Evre 1 ve 2'de, Evre 3'e göre anlamlı olarak daha yüksek değerler bulunmuştur

Bizim çalışmamızda hasta grubunda femur total KMY değeri, T ve Z skoru kontrol grubuna göre düşük bulundu. Lomber vertebra KMY değeri, T ve Z skorları açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda femur total KMY değeri, T ve Z skoru, lomber vertebra KMY değeri, T ve Z skoru ambule olan gruba göre düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Bu iki çalışmanın sonucuna göre; parkinson hastalarında KMY ile motor fonksiyon ve günlük yaşam aktiviteleri arasında anlamlı negatif ilişki olduğu gözlemlendi. KMY'nin düşük olmasının sebebi günlük aktivite azlığı, motor güçsüzlük ve parkinson hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

Genever ve arkadaşlarının yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikte 200 parkinson hastası ve 200 kişilik kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları retrospektif kohort çalışmasında (224); ortalama 5.46 yıl olan takip süresinde parkinson hastalığı olan grupta % 15 ve kontrol grubunda % 7.5 oranında kırık olduğu gözlenmiş, parkinson hastalığı olan grupta kırık görülme oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış. Parkinson hastalarında kırıkların en sık görüldüğü bölge femur iken (38 kırığın 11 tanesi), kontrol grubunda kırıkların en sık görüldüğü bölgenin önkol (16 kırığın 5 tanesi) olduğu gözlenmiş. Bu çalışmanın sonucuna göre parkinson hastalarında kırık riskinin diğer kişilere oranla anlamlı derecede arttığı söylenebilir. Kalça kırıkları yaşlı kişilerde sıklıkla ölümcül seyrederek ve kısmen önlenemezdir.

Wood ve arkadaşlarının 109 parkinson hastası üzerinde yapmış oldukları prospektif çalışmada (216); hastalara demografik verileri, hastalığa özgün değerlendirme ölçekleri, kas gücü değerlendirmesi, görme değerlendirmesi, kardiyovasküler ve otonom sistem değerlendirmesi ve KMY değerlendirmesini içeren multidisipliner bir yaklaşım uygulanmış ve hastalar 1 yıl boyunca takip edilmiştir. Takip esnasında hastaların hastaların % 68,3'ünde düşme gözlenmiştir. Parkinson hastalarında daha önce düşme öyküsü olması, hastalık süresinin artması ve demans olması düşme için bağımsız risk faktörleridir. Hastalık süresi, hastalık şiddeti, denge bozukluğu, depresyon ve düşme sıklığı arasında anlamlı ilişki vardır.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda son bir yıl içinde 12 hastada (%40) düşme hikayesi mevcutken, kontrol grubunda ise 4 kişide (% 13.3) düşme hikayesi vardı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Parkinsonlu gruptaki düşme olan hastaların yaş ortalaması düşme olmayanlara göre daha fazla bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalık süresi ile düşme riski arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Monaco ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında (207); kalça kırığı ile hastaneye başvuran kişiler içinden yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikte, sigara kullanımı olmayan 28 parkinson hastası ve nörolojik hastalık öyküsü olmayan 28 kişilik kontrol grubu KMY açısından karşılaştırılmış.

PH olanların ortalama HY evresinin 2.96 (1-4 arası) olduğu saptanmış. KMY ve T skoru açısından hasta ve kontrol grubu arasında farklılık gözlenmemiş. PH olan grubun Z skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiş. PH olan grupta femur KMY ile HY evresi, hastalık süresi ve VKİ arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Hastalık süresi ve HY evresi femur KMY ile bağımsız ilişkili bulunmuştur.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T ve Z skoru düşük bulundu. Lomber bölgedeki KMY ölçümlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Karakuş ve arkadaşlarının postmenapozal dönemde olup osteoporoz tanısı alan 28 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada (225); katılımcıların ALP, osteokalsin, idrar piridinolin, idrar deoksipiridinolin ve idrar hidroksiprolin düzeyleri ile KMY değerlendirilmiş. Katılımcıların sorgulamasında yaş ortalaması 59.7 olan 12 hastanın daha önce osteoporozla yönelik herhangi bir tedavi almadığı ve yaş ortalaması 61 olan 16 hastanın ise osteoporoz nedeniyle muhtelif tedavilerin başlandığı ancak ilaca uyumsuzluk ve yan etki nedeniyle en az 6 aydır tedavilerini bıraktıkları saptanmış. İki vaka grubunda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ve KMY arasındaki ilişki araştırılmış. Daha önce osteoporoz tedavisi almış olan vaka grubu ile hiç tedavi almamış vaka grubunun her ikisinde de KMY değerlendirmesi ile osteoporoz saptanmış. Her iki grupta da yapım belirteçlerinin (ALP, OK) ve yıkım belirteçlerinin (PYD, DPYD, HOP) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Tedavi almış grupta sadece OK ve ALP ile L2-4 KMY arasında ilişki saptanmış. Çalışmanın sonucunda, primer osteoporozun tanısında altın standardın KMY ölçümü olduğu ve biyokimyasal belirteçlerden sadece yapım göstergelerinin KMY ile uyumlu olduğu görülmüş. Bakılan yıkım belirteçlerinde ise bu ilişki saptanmamış.

Bizim çalışmamızda parkinsonlu hasta grubunda ALP ve osteokalsin değeri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta grubunda ortalama idrar hidroksiprolin değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Parkinsonlu hasta grubunda, 12 hastada (%40) osteopeni, 14 hastada (%46,7) osteoporoz görülürken, kontrol grubunda ise 10 katılımcıda (%33,3) osteopeni, 7 katılımcıda (% 23.3) osteoporoz görüldü. Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre osteopeni ve osteoporoz sıklığının fazla olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Bu alışmada İdyopatik Parkinson hastalığı olan hastalarda KMY, serum vitamin D, PTH, ALP, osteokalsin, prolidaz düzeyleri ile idrar hidroksiprolin düzeylerine bakılmış, osteoporoz, osteopeni ve düşme sıklığı değerlendirilerek kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca İPH'da Hoehn Yahr evreleme sistemine göre hastalık şiddeti ambule ve ambule olmayanlar olarak gruplandırılmış olup hastaların; gruplar arası KMY değeri ve kemik biyokimyasal markerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza İPH olan 18 erkek 12 kadın olmak üzere 30 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak 12 si erkek, 18'i kadın 30 kişilik katılımcı değerlendirilmiştir. Parkinsonlu hastaların yaş ortalaması 71 ± 8 yıl, ortalama hastalık süresi 5.1 ± 4.3 (1-15) yıldı. Parkinsonlu grubundaki hastalar, ambule olan (Hoehn-Yahr Evre 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3) 23 hasta ve ambule olmayan (Hoehn-Yahr Evre 4, 5) 7 hasta vardı. Ambule olanların yaş ortalaması 70.17 yıl, ortalama hastalık süreleri 4.83 ± 4.29 yıldı. Ambule olmayanların yaş ortalaması 74.29 yıl, ortalama hastalık süreleri 6.14 ± 4.74 yıldı.

Tüm katılımcıların anamnezi alındı, genel fizik muayeneleri yapıldı, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve kalsiyum değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu.

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre; femur total KMY değeri, T skoru ve Z skoru düşük bulundu. Lomber KMY değeri, T ve Z skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda femur total KMY, T skoru, lomber KMY, T skoru, Z skoru, ambule olan gruba göre düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda femur total Z skoru ambule gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Parkinsonlu hasta grubunda ALP ve osteokalsin serum değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Parkinsonlu grupta ortalama 25(OH) D değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Parkinsonlu grupta 12 hastada (% 40), kontrol grubunda 6 katılımcıda (% 20) vitamini D eksikliği görüldü. Hasta grubunda vitamin D eksikliği, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görüldü. Parkinsonlu hastalarda ambule olmayan grupta 8 hastada (% 34.8) ve ambule olmayan grupta 4 hastada (% 57.1) vitamin D eksikliği gözlemlendi.

Parkinsonlu hasta grubunda serum PTH, prolidaz ve idrar hidroksiprolin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Parkinsonlu hasta grubunda 20 kişide (% 66.7) ve kontrol grubunda 11 kişide (% 36.7) PTH yüksekliği gözlemlendi. PTH yüksekliği oranı parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. Parkinsonlu hasta grubunda 12 kişide (% 40) osteopeni, 14 kişide (% 46.7) osteoporoz saptanırken, kontrol grubunda 10 kişide (% 33.3) osteopeni ve 7 kişide (% 23.3) osteoporoz saptandı. Ambule hastalardan 9 kişide (% 39.1) osteopeni, 10 kişide (% 43.5) osteoporoz saptanırken, ambule olmayan hastalardan 3 kişide (% 42.9) osteopeni, 4 kişide (% 57.1) osteoporoz saptandı. Ambule olmayan hastalarda D vitamini eksikliği oranı ambule hasta grubuna göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ambule olmayan hasta grubunda PTH yüksekliği oranı ambule hasta grubuna göre anlamlı fazla yüksek bulundu.

Parkinsonlu hasta grubunda 12 kişide (% 40) son 1 yıl içinde düşme öyküsü varken, kontrol grubunda 4 kişide (% 13.3) düşme öyküsü vardı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Düşme olan grupta yaş ortalaması düşme olmayan gruba göre daha fazla bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Düşme olan grupta PTH değeri daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine düşme olan grupta osteokalsin değeri düşme olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Düşme olan grupta femur total KMY değeri, T ve Z skoru, lomber KMY değeri, T ve Z skoru düşme olmayan gruba göre daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kırık için risk kabul edilen düşük KMY değeri, kognisyonda azalma, vitamin D eksikliği ve buna sekonder gelişen hiperparatroidizm ile düşme mevcudiyeti; parkinsonlu hastalarda değerlendirilmesi gereken parametrelerdir. Osteoporoz değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen DEXA, parkinsonlu hasta grubunda kullanılmalıdır. Yine bu hasta grubunda ALP, vitamin D, PTH, osteokalsin, prolidaz ve idrar hidroksiprolin düzeyleri kontrol edilmeli, hastalara yeterince güneşlenmesi, diyetle yeterince kalsiyum ve vitamin D alımı önerilmelidir.

Sonuç olarak; parkinsonlu hastalarda femur total kemik yoğunluğu, T ve Z skoru ile vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Yine parkinsonlu hasta grubunda ALP, PTH, osteokalsin, prolidaz ve idrar hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Hastalık süresi uzadıkça, hastalık şiddeti arttıkça ve vücut ağırlığı azaldıkça kemik yoğunluğu azalmaktadır. Kognisyonda azalma düşme sıklığını artırmaktadır. Düşme sıklığındaki artış ile beraber kemik yoğunluğundaki azalma parkinsonlu hastalarda kırık riskinde artışa sebep olabilir. Bu durumun önlenmesi için parkinsonlu hastalarda kemik kaybının belirlenerek uygun önlemlerin alınması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Emre, M. Hanağası, H.A. Şahin, H.A. Yazıcı, J. Hareket Bozuklukları. In: Nöroloji. Öge AE, Baykan B, eds, 2nd ed. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011:513-37.
2. John, C.M.Brust.(2008). Güncel nörolojik tanı ve tedavi. Hanağası, H.A. (Çev), Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, p. 199-206.
3. Fahn, S. Przedborski, S. Parkinson Disease. In: Merrit's Neurology. Rowland LP, Pedley TA, eds, 12th ed. Lippincott, Philadelphia, 2010:751-69
4. Vaserman, N. Parkinson's disease and Osteoporosis. J Bone Spine. 2005;72: 484-488.
5. Fahn, S. Jankovic, J. Principles and Practice of Movement Disorders, Churchill Livingstone/Elsevier, 2007.
6. Akyürekli, Ö. Akyürekli, O. Parkinson sendromu: Klinik belirtiler ve sınıflama. In: Emre M, editör. Parkinson Hastalığı. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2010.p 69-74.
7. Stanley, F. Jankovic, J. Hareket Bozuklukları. Editör: Akbostancı CM. 1.Baskı, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, 2008.
8. Jankovic, J. Movement Disorders. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 1762-1801.
9. Parkinson, J. Definition, History, Illustrative cases. In: Parkinson J., ed. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones, 1817;66.
10. Duvasion, R.C. History of Parkinsonizm. Pharmacology and Therapeutics.1937; 32: 1-17.
11. Hornykiewicz, O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol Rev.1966 Jun;18(2):925-964.
12. Karen Karlsen, Jan P. Larsen, Elise Tandberg, Kjell Jorgensen. Fatigue in Patients with Parkinson's Disease. Movement Disorders 1999;14-237-241.

13. Gibb W.R.G, Lees J. Pathological clues to the cause of parkinson's disease. Ed: Marsden C.D, Fahn S. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994
14. Marsden C.D. Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1994; 57: 672-681.
15. Paulson H.L, Stern M.B. Clinical manifestations of parkinson's disease Movement Disorders Neurologic Principles and Practice 2004; 14: 233-245.
16. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Cev: Buyukkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.İstanbul, 2000.
17. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 1996;11(3):236-246.
18. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg V E, Lee JK, Patrie JJ. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2004 Apr;75(4):637-9.
19. Taner CM, Hubble JP, Chan P.Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. Movement Disorders.1997:137-152.
20. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009;373:2055-66.
21. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003;991:1-14.
22. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. 170-179, ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara, 1998.
23. Janković J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 368-376.
24. Jankovic J, Shannon KM, Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J editors. Neurology and Clinical Practice. Chapter 75 th ed. pp.2081-2122, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 2008.
25. Gallagher DA, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem*. 2009; 9(10): 860-8
26. Le W, Chen S, Jankovic J. Etiopathogenesis of Parkinson Disease: A New Beginning? *The Neuroscientist* 2009;15(1):28-35.
27. Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Parkinson's disease risk factors: genetic, environmental, or both? *Neurol Res* 2005;27: 206-208

28. Alves G, Forsa EB, Pedersen KF ve ark. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol 2008; 255(5):18-32.
29. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders, Lipincott Williams&Wilkins, 2007, Philadelphia.
30. Özkan S. Parkinson hastalığının etyolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2008; 1(4):6-14.
31. Korell M, Taner CM. Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overwiev.In : Edabi M, Pfeiffer RF,editörs. Parkinson's Disease. New York: CRC Pres;2005.p.39-50.
32. Apaydın H. Parkinson Hastalığı Etiyopatogenezi. Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi. 2005; (42): 263-8.
33. Dickson DW, Braak H, Duda JE et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol 2009;8: 1150-57.
34. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. Lancet Neurol 2009; 8: 1128-39.
35. Schapira AH, Olanow CW. Parkinson hastalığında tedavi prensipleri. Apaydın H (Çeviri Ed.) Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon Dış Tic.Ltd.şti. 2006.
36. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's Disease-Part 1: Pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis, and Assesment. Am J Manag Care 2008; 14: 40-48.
37. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et all. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004;318 (1):121-134.
38. Del Tredici K, Rob U, De Vos RA et all. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol 2002;61(5):413-426
39. Rowland LP. Merritt's Neurology. Eleventh Edition. 2005: 828-845.
40. Davie CA. A Review of Parkinson's disease. British Medical Bulletin 2008; 86: 109-127.
41. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice Fifth Edition 2008;2: 2081-2096.

42. Chung KK, Zhang Y, Lim KL ve ark. Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nat Med* 2001;7: 1144-1150.
43. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S ve ark. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Phil. Trans.R.Soc.B* 2008;363:2215-2227.
44. Pezzoli G, Zini M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future. *Expert Opin. Pharmacother* 2010;11(4):627-635.
45. Litvan I, Halliday G, Hallett M ve ark. The Etiopathogenesis of Parkinson Disease and Suggestions for Future Research. Part 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66(4):251-257.
46. Braak H, Del Tredici K, Rub U ve ark. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:197-211.
47. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care*. 2010; (16): 94-9.
48. Politis M, Wu Kit, Molloy S ve ark. Parkinson's Disease Symptoms: The Patient's Perspective. *Mov Disord* 2010;25(11):1646-1651.
49. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8. baskı. Çeviri editörü: Emre M. 2006: 915-925
50. Archibald N, Burn D. Parkinson's disease. *Medicine* 2008;36(12):630-635.
51. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-474.
52. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment in essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5;275-283.
53. Özekmekçi S. Parkinson hastalığının genel klinik özellikleri. In: Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı*. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2010.p. 119-26.
54. Kızıltan G. Parkinson hastalığının hareketle ilişkili ve ilişkisiz belirti ve bulguları. In: Elibol B. editör. *Hareket Bozuklukları*. 1. ed. Ankara: Rotatıp kitabevi; 2011. p. 113-28.
55. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003: 15-7.

56. Gilroy J. Movement disorders. In: Gilroy J. Eds. Basic Neurology. 2000; Chapter 6: 149-197.
57. Campbell WW (2008). Dejong's The Neurologic Examination. 6th ed. Çelebisoy N.(çev) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, p.416.
58. Joich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Smptoms and signs. Ed: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, pp. 71-107, Marcel Dekker Inc, New York, 2003.
59. Roze E, Coelho- Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1245-1248.
60. Cakmur R. Parkinson hastalığının kliniği. In: Emre M, ed. Noroloji Temel Kitabı, Güneş Tıp Kitap evi, 2013;817-827.
61. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003: 71-107.
62. J.W.Blaszczyk, R.Orawiec, D.Duda-Klodowska, G.Opala. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2007; 183:107-114.
63. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 468-473.
64. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assesment of falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 2001;248:950-8.
65. Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Nov;84(11):1669-1674.
66. Giladi N, McDermott MP, Fahn S ve ark. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-1721.
67. Macht M, Kaussner Y, Moller JC ve ark. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6620 patients *Mov Disord* 2007; 22: 953-956.
68. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE ve ark. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, epizodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19: 871-884.

69. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;8: 109-121.
70. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005; 65: 355-359.
71. Kızıltan G. Parkison Hastalığının Harekete İlişkin Belirti ve Bulguları. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008;1(4):23-30.
72. O. Suilleabhain P. Sensory symptoms and sensorimotor distortion in Parkinson's disease. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, *Parkinson's Disease.* Chap:18, pp. 191-197, CRC Press, Boca Raton, 2005.
73. Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. Ed: Adler CH, Ahlskog JE, *Parkinson's disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment Guidelines for the Practicing Physician.* Chap: 4, pp.71-84. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2000.
74. Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in parkinsons disease and parkinsonian syndromes. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. *Parkinson's disease.* Chapter:28. pp.295-317, CRC Pres, Boca Raton, 2005.
75. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256(3):293-298.
76. Simuni T, Sethi K. Nonmotor Manifestations of Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2008;64 (suppl):65-80.
77. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-237.
78. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
79. Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008;266:216-228.
80. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE. What features improves accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease. A clinical pathological study. *Neurology.* 1992; 42: 1142-1146.
81. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. *Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment.* Am Fam Physician 2006; 74: 2046-2054.

82. Hayes MW, Fung VS, Kimber TE, O'Sullivan J. Current concepts in the management of Parkinson disease. *MJA* 2010;192:144-149.
83. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2498–2508.
84. Ka Sing W, Chin-Song L, Din-E S, Chih-Chao Y, Tak Hong T, Vincent M. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 216: 81–87.
85. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2006; 13(11): 1170-1185.
86. Foley P, Gerlach M, Double KL, Riederer P. Dopamin receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2004; 111: 375-1446
87. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3):CD004898.
88. Simuni T, Lyons KE, Pahwa R ve ark. Treatment of Early Parkinson's Disease Part 2. *Eur Neurol* 2009; 61: 206-215.
89. Yamamoto M, Schapira AH. Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2008;8(4):671-677.
90. Parsons, L.C. (2005). Osteoporosis: Incidence, Prevention and Treatment Of Silent Killer, *Nursing Clinics of North America*; 40,119-133.
91. Bartl, R., Frisch, B., Bartl, C. (2006). Osteoporoz Teşhis, Korunma, Tedavi, Tanı.
92. Günaydın, R., Karatepe, A.G. (2007). Kemiğin Biyomekanik Özellikleri ve Yaş İle İlişkili Kırıkların Biyomekaniği, *Osteoporoz Dünyasından*, (13),44-8.
93. Cassandra A, Thomas AE. The Bone Organ System: Form and Function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*. Vol 1: pp.3-20, Academic Press, San Diego, 2001.
94. Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. In: Miller MD, editor. *Review of orthopaedics*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 1-132.

95. Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007; 129-59.
96. Sutcliffe, A. (2006). Osteoporosis: A Guide for Health-care Professionals. England: Whurr Publishers Limited.
97. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*, 2006; 367: 2010–2018.
98. Eryavuz M, Akyüz G, Kutsal YG, Ardiç F, Ardiçoğlu Ö, Cantürk F, Dinçer G. Properties of Turkish osteoporotic women according to risk factor assesment: A multicenter study. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8: 21-26.
99. Reginato A, Wang W, Olsen B. Developmental biology of bone. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. San Diego, 2001; Vol 1, pp.189-2120
100. Martin JM, Rodan AG. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. Vol 1: pp.189-212, Academic Press, San Diego, 2001.
101. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *New York Academy of Sciences. Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 385-96.
102. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Türkiye Klinikleri J Peditr* 2002; 11: 211-20.
103. Blair HC, Zaidi M, Schlesinger PH. Mechanisms balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochem J.* 2002; 364(Pt 2):329-41.
104. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003; 63: 1915–1923
105. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 32-40.
106. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2(6):451-6, 2000.
107. Yeşil S. Kemik anatomi ve fizyolojisi. Osteoporoz etyopatogenezi. İn: Alper S, Özaksoy D, Yeşil S (eds), Osteoporoz. İzmir, 1997.
108. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA, Poster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology.* pp.1211-1239, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998.

109. Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. pp. 56-80, Blackwell Science Ltd, London, 1997.
110. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24 (12): 1017-1029.
111. Elder GJ. Nephrotic syndrome: Don't forget the bones! *Nephrology*. 2008; 13(1): 43-4.
112. Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to Bone Development, Remodelling and Repair. In: Grampp S, eds. *Radiology of Osteoporosis*. 2nd revised eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2008; 1-25.
- 113.** Dilşen G. Osteoporoz. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (Editörler). Menopoz ve osteoporoz'da. İstanbul: Form Reklam Hizmetleri; 2000. s. 347-66.
114. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by effecting the expression of transcriptions factors that regulate osteoblasts differantiation. *Endocrinology*. 2003; 144 (1): 346-352.
115. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15(3): 385-400.
116. Tekin Y. Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83
117. Gökmen O. Osteoporoz ve menopoz dönemindeki önemi. *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 1999; 1(4): 23-30.
118. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; *Osteoporos Int* 2000; *Suppl. 6: S2-17*.
119. Nelson HD, Helfand M. Screening for postmenopausal osteoporosis. Agency for Healthcare Research and Quality, 2002.
120. Sindel D. Osteoporoz tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R*. 2002; 2: 12-29.
121. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int*. 2009; 20(6):843-51.
122. Michiyoshi Taga, Kazuhiro Shirashu, Hiroshi Minaguchi. Changes in urinary excretion of type-I collagen cross-linked C-telopeptide and N-telopeptide in perimenopausal women. *Horm Res*. 1998; 49: 86-90.

123. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005; 24(3): 203-11.
124. Hristova EN, Henry JB. Metabolic Intermediates, Inorganic Ions and Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th Ed. Syracuse (NY): W.B. Saunders; 2001: 204.
125. Hammett-Stabler C A. The use of biochemical markers in osteoporosis. *Clin Lab Med* 2004; 24(1): 175- 97.
126. Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A): 227-43.
127. Herrmann M, Seibel M. The amino- and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comparative review. *Clinica Chimica Acta* 2008; 393: 57-75.
128. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the elecys β -crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1410-1414.
129. Kozacı DL, Şavk ŞÖ, Özkan İ, Çullu E, Alparslan B, Yürekli Y ve ark. Menopoz sonrası erken ve geç dönemde osteoporoz değerlendirmesi: Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişki. *Joint Dis Rel Surg* 2006; 17: 28-32.
130. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin*. 1998; 27: 303-23
131. Davies MD, Bliziotes M. Osteoporosis: Risk factor, Diagnosis and Therapy. *Lab Med* 1998; 29(7): 418-421.
132. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000; 11 (4) : 281-294.
133. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(10):739-50.
134. Escolos KM. Mineral metabolism. In: Lehmann CA (Ed.). *Saunders manual of clinical laboratory science*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunder Company; 1998. s. 169-79.
135. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover: Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001; 47(8): 1347-9.

136. Chaki O, Yoshikata I. The predictive value of biochemical markers of bone turnover in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1537- 44.
137. Zhang J, Tu Q, Chen J. Applications of transgenics in studies of bone sialoprotein. *J Cell Physiol.* 2009;220(1):30-4.
138. Erdoğan E, Aslan E. Intima-media thickness of the carotid arteries is related to serum osteoprotegerin levels in healthy postmenopausal women; *Neurol Res* 2004; 26(6): 658-61.
139. Radzicka A., Wolfenden R.: Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolidase. *Biochemistry.* 30: 4160-4164, 1991.
140. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Kutsal YG (ed). *Osteoporoz.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005;1-4.
141. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Am Fam Physician.* 2002;66(1):161-2.
142. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2008;19(4): 399-428
143. Miller, P.D., Barlas, S., Brenneman, S.K., Abbott, T.A., Chen, Y., Connor, E., Siris, E.S. (2004). An Approach To Identifying Osteopenic Women At Increased Short-term Risk Of Fracture, *Arch intern Med,* 164:1113-1120.
144. Aranha, L.L.M., Miron Carelo, JA., Alonso, Sardon M., Del Pino Montes, J., Saenz Gonzalez. (2006). Health-related Quality of Life in Spanish Women with Osteoporosis. *Revista Saude Publica* 40 (2).
145. Cadarette, S.M., Jaglal, S.B., Kreiger, N., Melsaac, W.J., Darlington, G.A., Tu, J.V. (2000). Development and validation of osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *Canadian Medical Association Journal.* 162(9):1289-94.
146. Işık, M., Cankurtaran, M. (2006). Senil Osteoporoz ve Tedavisi. *Geriatric ve Gerontoloji,* (735-752).
147. Staa, T.P., Dennison, E.M., Leufkens, H.G.M., Cooper, C. (2001). *Epidemiology of Fractures in England and Wales;* 29,517-522.
148. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(5): 453-68.
149. Sarıdoğan ME. Metabolik kemik hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed). *Tıbbi Rehabilitasyon Cilt 3.* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004;1199-1220.

150. Öncel S. Senil osteoporoz. Sarıdoğan ME, Kutsal YG (ed). Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu. Deomed Medikal Yayıncılık İstanbul 1. Basım, Eylül 2005;71-8.
151. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3318-3325.
152. Russell G, Espine B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18 (1): 3-10.
153. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther.* 2006; 88: 77-91.
154. Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism.* 2000; 14 (2): 181-193
155. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002; 359: 1841-1850.
156. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(3):2-8.
157. Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. *New England Journal of Medicine.* 2006; 354: 2250-2261.
158. Poole, K.E.S., Compston, J. (2006). Osteoporosis And Its Management; 1251-1256
159. Rizer, M.K. (2006). Osteoporosis. Primary Care Clinics in Office Practice; 33,943-951.
160. Özdemir, F. Kabayel, D.D., Türe, M. (2006). Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Aile Hikayesinde Osteoporoz Varlığının Önemi. *Osteoporoz Dünyasından*; 12,60-3.
161. Thomas, S.K., Humphreys, K.J., Mille M.D., Cameron, I.D., Whitehead,C., Kurrle, S., Mackintosh, S., Crotty, M. (2008). Individual Nutrition Therapy and Exercise Regime: A Controlled Trial of Injured, Vulnerable Elderly. *BMC Geriatrics*; 8-14.
162. Yanık, B., Atalar, H., Külcü, D.G., Gökmen, D. (2007). Postmenopozal Kadınlarda Vücut Kitle İndeksinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi: Osteoporoz Dünyasından; 13,56-9.
163. Gerend, M.A., Mindy, J.E., Aiken, L.S., Maner, J.K. (2006). Reasons and Risk Factors Underlying Women's Perceptions of Susceptibility To Osteoporosis. *Maturitas*, 55: 227-237.

164. Rizzoli, R., Bonen, S., Brandi, M.L., Burlet, N., Delmas, P., Reginster, J.Y. (2007). The Role of Calcium and Vit D in the Management of Osteoporosis; 42,246-249.
165. Ceceli, E., Kısaoğlu, S., Saraçoğlu, M., Kocaoğlu, S., Yorgancıoğlu, Z.R. (2001). Postmenopozal Osteoporozda Egzersiz ve Kalsiyum Tedavisinin Etkinliği. Romatizma, 16(2):90-94.
166. North, G., T.V., Center, J.R., Eisman, J.A. (2000). Osteoporosis in Elderly Men and Women: Effects of Dietary Calcium, Physical Activity and Body Mass Index. Journal of Bone and Mineral Research, 15(2):322-331.
167. Boling, E. (2004). Secondary Osteoporosis: Underlying Disease and The Risk for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Clinical Therapeutics 26(1):1-14.
168. Uyanık, M., Karaduman, A.A., Can, F. (2006). Yaşlılarda Düşmeler, Kırıklar ve Önlenmesi, Osteoporoz Rehabilitasyonu. Geriatri ve Gerontoloji. (s.339-351, 763-779).
169. Yavuzer, G., Savaş, S., Gök, H., Dinçer, G., Yalçın, P. (2001). Osteoporozlu Hastalarda Ağrı Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Romatizma; 16-1.
170. Kanis JA, Johnell O. Ten Year Risk of Osteoporotic Fracture and the Effect of Risk Factors on Screening Strategies. Bone 2002; 30(1): 251-58
171. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. Osteoporos Int 2003; 14: 773-79
172. Karataş G, Gursel G, Koca N. Osteoporozu olan hastalarda torakal kifozun pulmoner fonksiyonlarla ilişkisi. Romatizma 2002;17(1):17-23
173. Kannus P, Parkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. New Engl J Med 2000; 343:1506-13
174. Kazakia JG, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7: 67-74.
175. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL(Ed): Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, Saunders, 2000: 894-912
176. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int 2000; 11: 192-202
177. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001:(Vol 2)433-458

178. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001: (Vol 2)403-9
179. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD004526, 2003.
180. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245-254.
181. Sairanen S, Karkkainen M, Tahtela R, et al. Bone mass and markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) for four years. *Calcif Tissue Int*. 2000; 67: 122-127.
182. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 239-254.
183. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Proof Study Group. *Am J Med*. 2000;109:267-276.
184. Anthony D Woolf, Kristina Akesson Management of osteoporosis. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al. eds. *Rheumatology*. 2003:2093-2108.
185. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 462-466.
186. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001: (Vol 2)631-50
187. Miller PD, Zapalovski C. Bone Mineral Density Measurements. In: Henderson JE, Goltzman D editors. *The Osteoporosis Primer* 1st ed. Cambridge University Press, 2004; 262- 277.
188. Ben Sedrine W., Broers P, Devogelaer JP, Depresseux G, Kaufman JM et. al. Interest of a Prescreening Questionnaire to Reduce the Cost of Bone Densitometry. *Osteoporosis International* 2002; 13: 434-442.
189. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 164(18):2024-30, 2004

190. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9):3069-76, 2000.
191. Rizzoli R. A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28: 50-57.
192. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 324-328.
193. Heaney PR. Nutrition and risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001:(Vol 1)669-700
194. Brotzman SB. Osteoporosis: Evaluation, management and exercise. Brotzman SB, Wilk KE (Eds): *Clinical Orthopaedic Rehabilitation*. Philadelphia, Mosby 2003: 530-41
195. Wood B, Walker R., Osteoporosis in Parkinson's disease. 2005 Dec;20(12):1636-40.
196. Song IU, Kim JS, Lee SB, et al. The relationship between low mineral density and Parkinson's disease in Korean population *J of Cli Neuroscience*. 2009; 16: 807-809.
197. Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 15. 5 (2009): 339-346.
198. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 248- 254.
199. Bikke DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int*. 2008;19: 1237-1246.
200. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2005; 20: 1598-1603.
201. Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES, et al. Osteoporotic fractures in men (MrOS) study group. Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1559-1564.
202. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, et al. for the study of osteoporotic fractures (SOF) research group. The association of Parkinson's disease with bone mineral density fracture in older women. *Osteoporosis Int*. 2008; 19: 1093-1097.
203. Patel MS, Eleftheriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int*. 2007; 80: 337-347.

204. Broke KE, Chen TC, Weinberg J. A higher dose of Vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 234-239.
205. Sato, Yoshihiro, et al. "Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease." *The American journal of medicine* 118. 11 (2005): 1250-1255.
206. Clubb, V. J., S. E. Clubb, and S. Buckley. "Parkinson's disease patients who fracture their neck of femur: a review of outcome data." *Injury* 37.10 (2006): 929-934.
207. Monaco MD, Vallero F, Monaco RD ve ark. Bone Mineral Density in Hip-Fracture Patients with Parkinson's disease: A Case Control Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 Nov; 87(11): 1459- 1462.
208. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F ve ark. risk factors for falls in community- dwelling older people, a systematic review and meta- analysis. *Epidemiology* 2010; 21 (5): 658- 668.
209. Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC ve ark. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int.* 2008 Sep; 19(9): 1277- 1282.
210. Suzan A, Madihah H, Anna A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age and Ageing* 2009;1-5
211. Bezza A, Ouzzif Z, Naji H, et all. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheum Int* 2008; 28: 1205-1209
212. Naohisa M. MD, Eiji I. MD, Hajime M. MD et all. Inverse Relation Between Osteoporosis and Spondilosis in Postmenopausal Women as Evaluated by Bone Mineral Density and Semiquantitative Scoring of Spinal Degeneration. *Spine* 2003;28:5:492-495
213. GÜRER Nuriye et all. *Relationship Between Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover*, *Turk J Phys Med Rehab* 2005;51(2):54-57
214. Van Den Bos, F. Speelman, A.D., van Nimwegen, M., van der Schouw, Y.T., Backx, F.J., Bloem, B.R. et al, Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2013; 260: 754–760.
215. B H Wood, J A Bilclough, A Bowron, R W Walker, Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 721–725

216. Namiduru ES, Binnur Erbagci A, Celik A, Yilmaz M, Tarakçioğlu M. Serum prolidase activity in postmenopausal osteoporosis. *Minerva Med.* 2007 Dec;98(6):647-51.
217. Sara K. Daniel, M. Cecilia Lansang, Michael S. Okun. *Bone Mineral Density (BMD) in male Patients with Parkinson's Disease. International Journal of Neuroscience, 122, 523–527, 2012*
218. Ayhan Kamanli, Ozge Ardicoglu, Salih Ozgocmen, Tahir Kurtulus Yoldas. Bone mineral density in patients with Parkinson's Disease. *Aging Clin Exp Res* 19: 277-279, 2007
219. Naoto Kamide, Michinari Fukuda, Hajime Miura. The Relationship between Bone Density and the Physical Performance of Ambulatory Patients with Parkinson's Disease. *J Physiol Anthropol, 27: 7–10, 2008*
220. İyidoğan Yıldız Öner. Serum prolidaz aktivitesinin kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 62. 3 (1999).
221. Maria C. Fernandez, Muriel S. Parisi, Sergio P. Diaz, Silvina R. Mastaglia, Juan M. Deferrari, Mariana Seijo, Alicia Bagur, Federico Micheli, Beatriz Oliveri. A pilot study on the impact of body composition on bone and mineral metabolism in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 13 (2007) 355–358
222. Torsney, Kelli M., et al. "Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (2014): jnnp-2013.
223. Sato, Yoshihiro, Jun Iwamoto, and Yoshiaki Honda. "Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 17. 1 (2011): 22-26.
224. Genever, Richard W., Thomas W. Downes, and Pippa Medcalf. "Fracture rates in Parkinson's disease compared with age-and gender-matched controls: a retrospective cohort study." *Age and ageing* 34. 1 (2005): 21-24.
225. Karakuş D., Sepici A., Tulgar O., Sepici V. Postmenapozal Osteoporotik Hastalarda Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri İle Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişki. *Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Sciences.* 2005; 8(2): 109-113

EKLER

EK 1: BPHDÖ: BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞIN DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ MOTOR MUAYENE

1. KONUŞMA:

0 Normal: Konuşma sorunu yok

1 Çok Hafif: Modülasyon, diksiyon veya volüm kaybı var ancak hala tüm kelimeler kolaylıkla anlaşılabilir

2 Hafif: Modülasyon, diksiyon veya volüm kaybı ile birlikte birkaç kelime anlaşılabilir durumdaysa da genel olarak cümlelerin izlenmesi güç değil

3 Orta: Konuşmanın anlaşılması zor, öyle ki cümlelerinin çoğu değilse de bazılarını anlamak güç oluyor.

4 Ağır: Konuşmanın çoğunu anlamak güç veya tümüyle anlaşılabilir durumda

2. YÜZ İFADESİ:

0 Normal: Normal yüz ifadesi

1 Çok Hafif: Sadece göz kırpmaya sıklığında, azalmayla yansıyan minimal maske yüz görünümü

2 Hafif: Göz kırpmaya sıklığındaki azalmaya ek olarak spontan gülümsemenin azalması fakat dudakların aralanmaması şeklinde ortaya çıkan ağız etrafındaki hareketlerin azalması ile sergilenen alt yüz yarısında maske görünümü

3 Orta: Ağız istirahat halindeyken bazen dudakların aralık kalmasıyla birlikte sergilenen maske yüz görünümü.

4 Ağır: Ağız istirahat halindeyken çoğu zaman dudakların aralık kalmasıyla birlikte sergilenen maske yüz görünümü

3. İSTİRAHAT TREMORU:

0 Normal: Tremor yok

1 Çok Hafif: Azami amplitüd <1 cm.

2 Hafif : Azami amplitüd > 1cm < 3cm

3 Orta: Azami amplitüd 3-10 cm arasında.

4 Ağır: Azami amplitüd > 10 cm

4. AKSİYON VE POSTURAL TREMOR:

0 Normal: Tremor yok.

1 Çok Hafif: Tremor var ancak amplitüd <1 cm'den daha az.

2 Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ama 3 cm'nin de altında

3 Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm ama 10 cm'nin de altında.

4 Ağır: Tremor amplitüdü en az 10 cm.

5. RİJİDİTE:

0 Normal: Rijidite yok

1 Çok Hafif: Sadece aksiyon manevralarıyla tespit edilen rijidite

2 Hafif: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor fakat tam hareket aralığı kolaylıkla sağlanıyor.

3 Orta: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor ve tam hareket aralığı için efor gerekmekte.

4 Ağır: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor ve tam hareket aralığı saptanamıyor.

6. PARMAK VURMA:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya vurma tereddütleriyle bozulması;
- çok hafif yavaşlama;
- on vuruşun sonuna doğru amplitüd azalması.

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- vurma sırasında 3-5 kesinti;
- hafif yavaşlama;
- on vuruşun ortasında amplitüd azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- vurma sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama (donma);
- orta derecede yavaşlama
- amplitüdün 1.vuruşun ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlükle yerine getirilir veya hiç getirelemez.

7. EL HAREKETLERİ:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiye veya tereddütle bozulması
- b) çok hafif yavaşlama
- c) amplitüdün görevin sonuna doğru azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 3-5 kesinti
- b) hafif yavaşlama
- c) amplitüdün görevin ortalarında azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama (donma)
- b) orta derecede yavaşlama;
- c) amplitüdün bir açma –kapamanın ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlükle yerine getirilir veya hiç getirelemez.

8. ALTERNAN HAREKETLER:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri: a) düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya tereddütle bozulması; b) çok hafif yavaşlama; c) amplitüdün görevin sonuna doğru azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri

- a) hareket sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c) amplitüdün görevin ortalarında azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

a) hareket sırasında 5 kesintiden fazla ve süregiden hareket boyunca en az bir duraklama (donma);

b) orta derecede yavaşlama;

c) amplitüdün 1. açma –kapamanın ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

9. TOPUK VURMA:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

a) düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya vurma tereddütleriyle bozulması;

b) çok hafif yavaşlama;

c) on vuruşun sonuna doğru amplitüd azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

a) vurma sırasında 3-5 kesinti;

b) hafif yavaşlama;

c) on vuruşun ortasında amplitüd azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

a) vurma sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama(donma);

b) hafif yavaşlama;

c) on vuruşun ardından düşmeye başlaması

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

10. SANDALYEDEN KALKMA:

0 Normal: Problem yok. Hızlıca tereddütsüz ayağa kalkabiliyor.

1 Çok Hafif: Normalden daha yavaş kalkıyor veya kalkmak için birden fazla denemeye veya sandalyede ilerleyerek kalkmaya ihtiyaç duyuyor. Sandalyenin kollarını kullanmaya gerek duymaz

2 Hafif: Sandalye kollarından destek alarak zorlanmadan kalkar.

3 Orta: Kollardan destek almak ihtiyacıdaysa da geriye doğru düşme eğilimindedir; veya koltuk kollarından destek alarak birden fazla deneme yapmak zorunda kalır, ancak yardımsız kalkar

4 Ağır: Yardımsız kalkamaz.

11. POSTÜR:

0 Normal: Sorun yok.

1 Çok Hafif: Tam dik değil, fakat postür ileri yaşlılar için normal kabul edilebilir.

2 Hafif: Belirgin fleksiyon, skolyoz veya bir tarafa eğilme gözleniyor fakat hasta uyarıldığında postürünü normal postüre düzeltebiliyor.

3 Orta: Uyarıldığında istemli olarak düzeltilemeyen kamburlaşmış postür, skolyoz veya bir tarafa eğilme.

4 Ağır: Postürde aşırı bozukluğa neden olan fleksiyon, skolyoz veya eğilme.

12. YÜRÜYÜŞ:

0 Normal: Sorun yok.

1 Çok Hafif: Çok hafif yürüme bozukluğuyla birlikte bağımsız yürüyüş.

2 Hafif: Belirgin yürüme bozukluğu ile bağımsız yürüyüş

3 Orta: Güvenli yürüme için yardımcı bir gereç gerekmektedir.

4 Ağır: Yürüyemez veya başka bir kişinin yardımıyla yürüyebilir.

13. POSTURAL DENGİ:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Üç beş adım geri gider ancak yardımsız düzelir

2 Hafif: Beş adımdan fazla geri gider ancak yardımsız düzelir.

3 Orta: Ayakta güvenle durur ama postural yanıt yoktur; muayene eden tutmadığı takdirde düşer.

4 Ağır: Çok dengesizdir, dengesini kendiliğinden kaybetmeye eğilimlidir veya omuzlarına hafif bir dokunuşta bile düşer.

14. VÜCUT BRADİKİNEZİSİ: (Yavaşlık, kol sallamada azalma)

0 Normal: Yoktur.

1 Çok Hafif: Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık. Olasılıkla amplitüd azalması var.

2 Hafif: Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve amplitüdün kısmen düşüklüğü

3 Orta: Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması

4 Ağır: Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması

EK 2: HOEHN YAHR EVRELEMESİ (HYE)

Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veyatek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

EK 3: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
- Hangi mevsimdeyiz ()
- Hangi aydayız ()
- Bu gün ayın kaçı ()
- Hangi gündeyiz ()
- Hangi ülkede yaşıyoruz ()
- Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız. ()
- Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
- Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
- Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız. ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.

(Masa, Bayrak, Elbise). ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) . . ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.

“Eğer ve fakat istemiyorum” (10 sn tut) 1 puan ()

- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.

“Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen”

Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()

- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

GÖZLERİNİZİ KAPATIN ()

- e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan) . . ()

- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()

